

Volume LXVII - Nuova Serie
ANNO ACCADEMICO 2022-2023 308° DALLA FONDAZIONE

2022-2023

N. 4
Ottobre
Dicembre
2023

Atti della

Accademia

Lancisiana

*Aspicis effigiem
Celsi si quæ mentem peragere, ad
Concilio, eloquio medica quantum eminet arte
Dextera ni poterit reddere, scripta docent.*

RIVISTA MEDICO-SCIENTIFICA

www.attidellaaccademialancisiana.it
www.accademia-lancisiana.com



Periodico trimestrale

Anno Accademico 2022-2023: 308° dalla fondazione

Vol. LXVII - n. 4 - Ottobre - Dicembre 2023

Proprietà

ACCADEMIA LANCISIANA ETS

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

lancisi@aruba.it

www.accademia-lancisiana.com

© Accademia Lancisiana

Direttore Responsabile:

Laura Gasbarrone

Comitato Scientifico:

Laura Gasbarrone, Pierluigi Antignani, Raoul Borioni, Giovanni Minardi

Segreteria di Redazione:

Chiara Abruzzini e Valentina Carelli

Redazione

Borgo Santo Spirito, 3

00193 Roma

Telefono 06.68978137 – Fax 06.6867828

Autorizzazione Tribunale di ROMA n. 9191 del 7 maggio 1963

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento anche parziale, con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.

Ai sensi della legge n. 675 (tutela dati personali) e del GDPR UE 2016/679 si garantisce la massima riservatezza dei dati personali forniti e la possibilità di richiederne gratuitamente la rettifica o la cancellazione, o di opporsi al trattamento dei dati che riguardano, scrivendo a: Accademia Lancisiana, email lancisi@aruba.it

INDICE

Conferenza **2 maggio 2023**

La sindrome cardio-renale: la bidirezionalità cuore-rene IV-329
C. Di Veroli

Simposio **3 maggio 2023**

Dalla cura all'*autocura*, all'approccio "*one-health*" IV-344
Simposio congiunto Accademia Lancisiana ETS-Donne Protagoniste in Sanità
L. Gasbarrone, M. Tronci, D. Donetti

Simposio **9 maggio 2023**

Ossigeno-ozonoterapia e antibiotico-resistenza

Moderatore: Riccardo Barchetta

Antibiotico-resistenza: meccanismi, epidemiologia, strategie IV-357
P. Noto

Ruolo dell'Ossigeno-ozonoterapia nel trattamento delle infezioni e nella antibiotico-resistenza IV-358
S. R. David

Conferenza **16 maggio 2023**

Artificial Intelligence Applications in Oncology IV-363
L. Gariazzo, F. Gatti, C. Garufi

Corso ECM **23 maggio 2023**

Ulcere vascolari degli arti inferiori: nuovi approcci ad una patologia antica

Responsabile Scientifico: Giorgio Guarnera

Moderatori: Giorgio Guarnera, Raoul Borioni, Musa Awad Hussein

La storia insegna... IV-368
P. G. Bonadeo

L'assistenza durante e dopo il Covid IV-375
S. Pillon

Il percorso educativo IV-382
P. Valle

Ulcere vascolari degli arti inferiori: nuovi approcci ad una patologia antica. L'inquadramento clinico: cosa osservare IV-384
P. L. Antignani

Il Diabete: una sfida ulteriore <i>M. Cavallini</i>	IV-388
Flebotonici e integratori: criteri di scelta <i>G. Avruscio</i>	IV-393
I prostanoidi: possibilità e limiti <i>P. E. Mollo</i>	IV-398
La microangiopatia da stasi <i>S. Bilancini</i>	IV-411
Ulcere vascolari degli arti inferiori. Tecniche di rivascolarizzazione <i>R. Borioni, A. Salerno, M.C. Tesori, F. Speciale</i>	IV-414
Ulcere cutanee: tecniche di debridement <i>F. Topo</i>	IV-418
Dalle medicazioni avanzate ai sostituti dermici. Il ruolo del collagene <i>G. Guarnera</i>	IV-420

Simposio

30 maggio 2023

Fast track anemia: stato dell'arte e prospettive

Moderatori: Maria Beatrice Rondinelli, Antonella Di Bartolomei

"Fast track anemia": stato dell'arte e prospettive <i>M.B. Rondinelli, A. Di Bartolomei</i>	IV-424
Anemie carenziali: aspetti diagnostici e terapie marziali di terza generazione <i>A. Di Bartolomei, M.B. Rondinelli</i>	IV-429
Casi clinici <i>G. Barrella, M.R. Pagnotta</i>	IV-432

Conferenza

6 giugno 2023

L'Isola Tiberina nella storia della Dermatologia e Venereologia

L. Valenzano

IV-434

Conferenza

13 giugno 2023

Terapia molecolare del cancro

M. Lopez

IV-438

Conferenza

20 giugno 2023

La scoperta dei biomateriali per il benessere umano

R. Russo

IV-448

La sindrome cardio-renale: la bidirezionalità cuore-rene

C. Di Veroli

“ma io darò le regole che potrò”
(Bartolo da Sassoferrato, 1314-1357)

Definizione della sindrome cardio-renale (SCR)

Una definizione, ormai desueta, definiva questa sindrome nel modo seguente: “*Un rene relativamente normale che manifesta un’alterata funzione come conseguenza di una malattia cardiaca*”. Quindi, in presenza di un cuore sano il rene avrebbe avuto una buona funzione. In tempi non lontani questa definizione è stata cambiata e riteniamo che sia stata migliorata^{1, 2}. Attualmente, questa sindrome viene definita come una: “*Varietà di complessi disordini fisiopatologici acuti o cronici inizialmente a carico del cuore o del rene e che spesso, in un secondo tempo, possono coinvolgere la funzione dell’altro organo non primitivamente interessato, sino a renderlo insufficiente*”. Come si può facilmente intendere, questa definizione descrive meglio le interazioni bidirezionali tra i due organi.

Classificazione e definizioni attuali della “sindrome cardio-renale”¹⁻³(a):

- **SCR-1 (sindrome cardio-renale acuta):** una riduzione acuta della funzione cardiaca (sindrome coronarica acuta, edema polmonare, ecc.) può favorire o indurre un’alterazione funzionale dei reni oppure un’insufficienza renale acuta.
- **SCR-2 (sindrome cardio-renale cronica):** un’alterazione cronica della funzione cardiaca (fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca cronica, ecc.) può favorire o indurre una progressiva e permanente alterazione della funzione renale.
- **SCR-3 (sindrome reno-cardiaca acuta):** un’improvvisa riduzione della funzione renale (da mezzo di contrasto, glomerulonefrite, ecc.) può favorire o causare un’alterazione funzionale o danno cardiaco (insufficienza cardiaca acuta, aritmie, stato ischemico, ecc.).
- **SCR-4 (sindrome reno-cardiaca cronica):** un’insufficienza renale cronica (glomerulopatia cronica, ecc.) può favorire o indurre una disfunzione cardiaca cronica (ipertrofia ventricolare sinistra, incremento di eventi avversi cardiovascolari, ecc.).
- **SCR-5 (sindrome cardio-renale secondaria):** spesso le malattie sistemiche acute o croniche (sepsi, diabete, vasculiti, ecc.) possono indurre, in modo quasi simultaneo, alcune alterazioni o danni cardiaci e renali⁴.

Interessante è sottolineare come l’andamento evolutivo di una cardiopatia e di una nefropatia siano abbastanza simili⁵.

Per quanto riguarda l’evoluzione cardiaca, possiamo rilevare:

- la presenza di fattori di rischio non modificabili, come l’età;
- la presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare modificabili non adeguatamente trattati: obesità, diabete, ipertensione arteriosa;
- l’inizio del danno: insufficienza ventricolare sinistra;
- la progressione della cardiopatia: malattia cardiovascolare e riduzione delle sue funzioni con alcuni eventi ad essa connessi;
- lo stadio finale: scompenso cardiaco.

Di converso, per l'evoluzione renale indichiamo:

- la presenza di fattori di rischio non modificabili, come l'età;
- la presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare non adeguatamente trattati: obesità, diabete, ipertensione arteriosa;
- l'inizio del danno: albuminuria o proteinuria;
- la progressione della nefropatia: graduale riduzione del filtrato glomerulare, con una diminuzione della sua funzione;
- lo stadio finale: insufficienza renale cronica.

Dall'ipotesi di Guyton al collegamento cardio-renale

Questo collegamento tra cuore e rene può essere spiegato con l'ipotesi di Guyton, che è stata in seguito riconsiderata⁶. Tale teoria sottolinea che quando è presente un deficit della funzione cardiaca (relazione o legge di Frank-Starling), la *"ritenzione idro-elettrolitica compensa la diminuzione del volume ematico efficace"*. Se l'espansione di volume non riesce più a sopperire al deficit della "pompa cardiaca", si sviluppa più o meno lentamente una congestione sistemica.

La sindrome cardio-renale è in parte causata da un'aumentata attività sia per l'infiammazione di basso livello, sia per l'attivazione dei sistemi renina-angiotensina-aldosterone e del simpatico, sia per lo sbilanciamento tra l'ossido nitrico e le specie reattive dell'ossigeno. Queste varie funzioni interagiscono tra loro stimolandosi a vicenda e peggiorando le condizioni del soggetto scompensato. In pratica, secondo questa ipotesi fisiopatologica, vengono "facilitate" nell'organismo l'espansione di volume e l'incremento della gittata cardiaca, ma anche un miglioramento della diuresi a causa di un intervento del BNP-B⁷ (b).

(SCR-1) - Sindrome cardio-renale del 1° tipo, cioè nell'insufficienza cardiaca acuta

La sindrome si caratterizza per la presenza di un'alterazione acuta della funzione cardiaca che nel tempo può indurre o accelerare una riduzione improvvisa della funzione renale. Questa condizione costituisce il motivo, forse meglio uno dei motivi, di circa due milioni di ricoveri in un anno negli Stati Uniti d'America. Le quattro cause cardiache più importanti che la possono porre in atto sono⁸:

1. l'edema polmonare acuto, generalmente da ipertensione arteriosa elevata non trattata o mal curata, con una funzione sistolica o frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata;
2. la cardiopatia cronica, che acutamente si scompensa;
3. lo shock cardiogeno, ovvero quando il cuore improvvisamente diventa incapace di immettere nel circolo abbastanza sangue per soddisfare le necessità dell'organismo;
4. l'insufficienza ventricolare destra, spesso con la coesistenza di un'alterazione della funzione renale, probabilmente non conosciuta.

Le precedenti alterazioni cardiache indurrebbero modificazioni funzionali a livello renale oppure, qualora queste fossero preesistenti, il danno potrebbe cronicizzarsi. I componenti dello studio clinico-osservazionale "REGISTRO ADHERE"⁹ (*Acute Decompensated HEaRt failure national*), hanno controllato due registri dello studio ed evidenziato le principali caratteristiche dei soggetti con insufficienza cardiaca acuta. Questi requisiti, dal 2,5 al 61% dei casi, erano costituiti dall'età media (72,2 anni), dal sesso femminile (52%) e dall'insufficienza cardiaca (60%). Inoltre, in tali individui la prevalenza dell'anemia era variabile e comunque risultava in relazione con alcuni fattori, tra cui l'età e le gravità dell'insufficienza cardiaca e renale, documentata quest'ultima da una creatininemia non normale (>1,5-1,6 mg/dl)⁹.

Smith e collaboratori¹⁰ hanno studiato e documentato con chiarezza che le persone

con un alto rischio d'insufficienza renale acuta sono quelle che presentano una ridotta frazione di eiezione (circa il 70% dei soggetti), ovvero quelli con un'insufficienza cardiaca. Un danno cardiaco, come uno scompenso al 3° e 4° stadio, può favorire alcuni effetti renali negativi (nel 27-45% dei soggetti) ed in genere si tratta di un peggioramento acuto della funzione renale¹⁰. D'altro canto, il monitoraggio emodinamico dimostra che la riduzione acuta della funzione renale non dipenderebbe del tutto dal diminuito output cardiaco.

Nelle seguenti figure a barre tridimensionali si può osservare, nella Fig. 1, come un sottogruppo (n=972) dello studio PRIME II¹¹ abbia dimostrato in modo progressivo un rischio di mortalità (assi verticali - RR) sia verso la frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro, sia verso la riduzione del filtrato glomerulare (GFR mm/min). Nella Fig. 2 il rischio di mortalità (assi verticali - RR) è stato documentato sempre in modo progressivo sia verso il decremento della classe NYHA (New York Heart Association), sia verso la diminuzione del filtrato glomerulare (GFR mm/min).

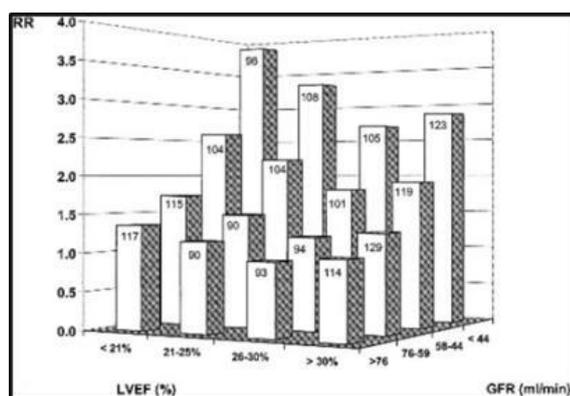


Fig. 1. Rischio di mortalità (assi verticali - RR) con un rapporto tra il decremento dei quartili della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF%) con la riduzione dei quartili del filtrato glomerulare (GFR ml/min).

Nei soggetti con un'insufficienza cardiaca acuta, a causa delle alterazioni emodinamiche indotte, si viene a stabilire a livello renale una perfusione non adeguata

e/o una congestione a cui corrisponde una riduzione del flusso plasmatico. In questi casi, sarebbe opportuno tentare di utilizzare i diuretici dell'ansa a dosi elevate, specialmente se fosse presente un aumento della potassiemia e a dosi ridotte nelle altre condizioni. Inoltre, quando si è in presenza di un'insufficienza acuta del ventricolo sinistro, la terapia diuretica induce un'attivazione neuro-ormonale che produce a livello renale un ridotto flusso e quindi lo sviluppo di una diminuita perfusione con la conseguenza di un'alterazione della funzione renale e/o una resistenza ai diuretici. Questa condizione, ovviamente, facilita un aumento delle morbosità e della mortalità.

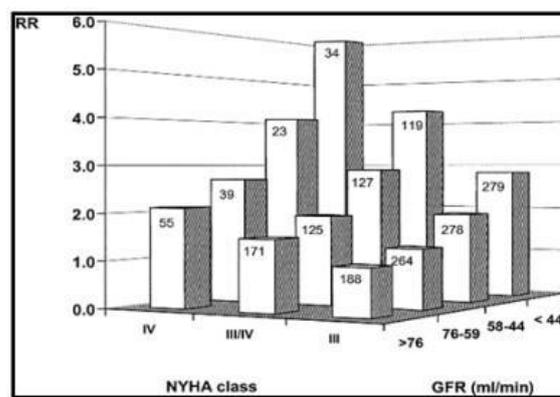


Fig. 2. Il rischio di mortalità (assi verticali - RR) è in relazione all'aumento dei quartili della classe NYHA (New York Heart Association) con la riduzione dei quartili del filtrato glomerulare (GFR mm/min).

La resistenza ai diuretici può essere spiegata come una conseguenza dell'incremento di alcune sostanze (norepinefrina ed endotelina), che riducono il flusso renale a causa della vasocostrizione dell'arteriola afferente. Allo stesso tempo, a livello del tubulo prossimale l'angiotensina II aumenta il recupero del sodio, mentre all'altezza del dotto collettore l'aldosterone ne incrementa il riassorbimento¹². Quando la terapia è diuretica, l'azione di alcuni neuro-ormoni determina una riduzione dell'attività dei peptidi natriuretici (*baroreceptor adaptation*) a cui segue una loro diminuita sensibilità, un potenziamento del sistema-

renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) ed una diminuzione della sodiemia. L'iposodiemia favorirebbe importanti espressioni cliniche, con eventi a volte mortali. Queste manifestazioni sono costituite dalla cefalea, dall'irritabilità, dalla nausea, dal vomito, dalla confusione mentale, da uno stato di disorientamento, dal coma, dalle convulsioni ed infine dall'arresto respiratorio. Tali condizioni possono essere documentate con una TC cerebrale. Questi quadri clinici potrebbero avvalersi dei seguenti trattamenti:

- l'ultrafiltrazione lenta e continua, che rimuove quantità elevate di liquidi isotonici rispetto al plasma (c);
- l'emodiafiltrazione veno-venosa continua, questa metodica è la più utilizzata ed impiega le tecniche di diffusione e convezione, ovvero rimuove piccole e medie molecole dal sangue.

Sono in commercio alcune sostanze proteiche che diagnosticano precocemente un danno renale, come la cistatina C, che può rilevare una precoce tubulopatia a livello prossimale.

(SCR-2) - Sindrome cardio-renale del 2° tipo, cioè nell'insufficienza cardiaca cronica

La sindrome si caratterizza per alterazioni croniche della funzione cardiaca che in un tempo variabile accelerano o inducono una permanente diminuzione della funzione renale, probabilmente a causa della prolungata ridotta perfusione. In genere, tale condizione si riscontra quando una malattia cardiaca si sia cronicizzata oppure può presentarsi insieme ad una patologia cronica a livello renale. Alcuni studi ci dicono che una delle due malattie può precedere l'altra, risultando però in diverse situazioni difficile comprende quella che è insorta prima¹². La sindrome può esordire con varie modalità sia con una malattia renale cronica nei soggetti che hanno un'insufficienza cardiaca cronicizzata, sia con una diminuzione del filtrato glomerulare, sia con una ridotta funzione cardiaca. Questa

situazione costituisce però un fattore prognostico negativo nei soggetti con un'alterata attività ventricolare, ed in quelli con una grave insufficienza cardiaca.

L'insieme delle due forme morbose (cardiaca e renale) tuttavia potrebbe non costituire, secondo le nostre attuali conoscenze¹², una condizione per porre diagnosi di una sindrome cardio-renale del 2° tipo. Per diagnosticarla sono invece necessari alcuni requisiti e ne ricordiamo alcuni:

- l'attivazione neuro-ormonale;
- l'ipoperfusione nel parenchima renale;
- la congestione venosa;
- lo stato infiammatorio;
- la presenza di aterosclerosi;
- lo stress ossidativo.

Inoltre, gli episodi di scompenso cardiaco acuto e/o d'insufficienza renale acuta possono favorire la progressione della malattia renale cronica. È probabile che ci sia una relazione positiva tra un basso filtrato glomerulare ed una ridotta frazione di eiezione.

Come già ricordato, alcuni modelli sperimentali hanno riscontrato e confermato che ad una insufficienza cardiaca corrisponde spesso, se non sempre, una riduzione del flusso sanguigno nei glomeruli con un consecutivo danno glomerulare a causa di una vasocostrizione dell'arteriola efferente¹². Infatti, qualora non si modifichi in senso positivo l'emodinamica, nel tempo inizieranno a danneggiarsi dapprima i podociti sino ad arrivare, più o meno lentamente, ad una glomerulosclerosi di varie entità. Gran parte delle alterazioni descritte sono riconducibili al sistema renina-angiotensina-aldosterone. I parenchimi renali sottoposti all'insufficienza cardiaca cronica possono produrre grandi quantità di renina e di conseguenza ad una copiosa sintesi di angiotensina II¹³. Il risultato è una vasocostrizione dell'arteriola efferente con incremento specialmente della pressione oncotica nei capillari peritubulari. Inoltre, l'insufficienza cardiaca cronica comporta

quasi sempre la presenza di un'anemia di vario livello (Fig. 3) ed espressa, nelle sue linee generali, da:

- un'emodiluizione, a causa di una maggiore attività sia del sistema renina-angiotensina-aldosterone, ma anche dell'ormone antidiuretico (ADH) secreto dall'ipotalamo (d) e dell'aumento del volume plasmatico;
- un'alterazione della funzione renale, a seguito di una ridotta produzione oppure di un deficit di eritropoietina;
- una diminuita quantità di ferro, legata ad alcuni fattori, come una ridotta utilizzazione o assunzione ed il non raro sanguinamento occulto;
- una soppressione o riduzione dell'attività del midollo osseo, a causa di una ridotta perfusione, una resistenza all'eritropoietina, a limitate cellule progenitrici emopoietiche.

Circa il 40% dei soggetti con una insufficienza cardiaca presenta pure un'emoglobinemia inferiore a 12 g/dl, che spesso si pone in relazione con alcune caratteristiche, come ad esempio l'età, ma anche con la gravità dell'insufficienza renale e cardiaca¹⁴. Quindi, una maggiore prevalenza dello stato anemico si può riscontrare negli anziani e nei soggetti con grave insufficienza cardiaca e/o renale. Per di più, esistono alcune dimostrazioni di un'associazione negativa tra emoglobinemia e classe funzionale NYHA (New York Heart Association)¹⁵ (Fig. 4). Questa classificazione, distinta nelle seguenti quattro classi funzionali, viene definita con i segni e i sintomi dello scompenso, che si utilizzano sia per stabilire la gravità della sindrome, sia per monitorare gli effetti del trattamento effettuato:

- Classe 1 - Scompenso asintomatico: in presenza di una cardiopatia, non vi è nessuna limitazione all'attività fisica abituale e non provoca astenia, dispnea, né palpitazioni; soltanto nell'anamnesi vengono riferiti lievi sintomi di scompenso per attività non ordinarie, come ad esempio la dispnea.

- Classe 2 - Scompenso lieve (dispnea per sforzi lievi): benessere a riposo, ma un'attività fisica modesta provoca affaticamento, dispnea, palpitazioni o raramente angina pectoris.
- Classe 3 - Scompenso per sforzi intensi (dispnea per sforzi intensi): benessere a riposo, presenza di una limitazione dell'attività fisica di entità inferiore a quelle abituali che inducono sintomi (dispnea, palpitazioni o angina pectoris).
- Classe 4 - Scompenso a riposo (dispnea a riposo): incapacità a svolgere qualsiasi attività senza disturbi, i sintomi dello scompenso sono presenti anche a riposo, con un incremento ad ogni minima attività.

L'anemia, nelle persone con un'insufficienza cardiaca e renale, è stata evidenziata con studi retrospettivi specialmente nei soggetti appartenenti alle classi NYHA III e IV, documentando così una buona relazione con la sindrome cardio-renale. La conclusione di questi studi è stata che maggiore è la compromissione della funzionalità renale, più elevata sarà l'anemia¹⁶ (Fig. 5). Rispetto ai soggetti con la sola insufficienza cardiaca, quelli con insufficienza cardiaca ed anemia presentano¹⁷:

- mortalità più elevata;
- maggiori ospedalizzazioni;
- progressivo peggioramento delle funzioni cardiache e renali;
- riduzione della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro;
- minore capacità di esercizio;
- incremento dei livelli di BNP-B (peptide natriuretico di tipo B), con cui è possibile valutare il rischio di una insufficienza cardiaca;
- opportunità di aumentare le dosi del diuretico;
- nei soggetti con un'alterata funzione renale ed anemici aumenta il rischio di eventi cardiovascolari ed in particolare di sviluppare un'insufficienza cardiaca.

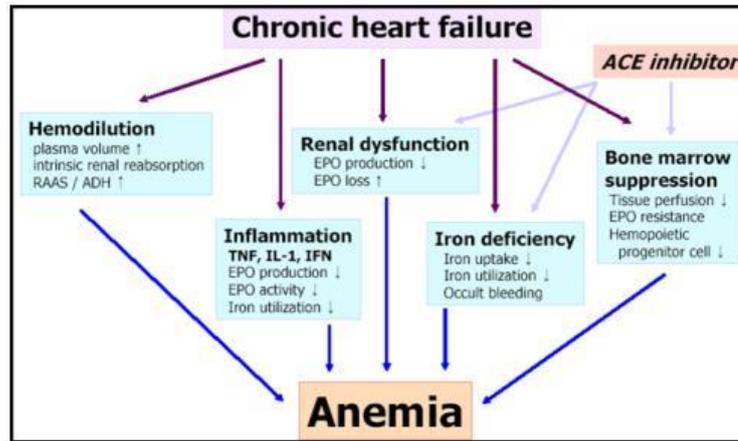


Fig. 3. Meccanismi che dall'insufficienza cardiaca cronica conducono allo stato anemico, nella sindrome cardio-renale del 2° tipo.

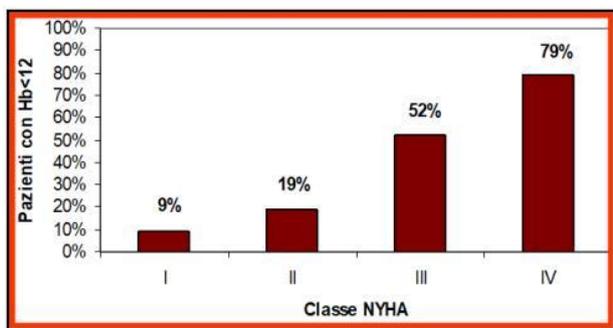


Fig. 4. Rapporto tra emoglobinemia (Hb) e classe NYHA: all'aumentare della classe NYHA diminuisce l'emoglobina. Le percentuali dell'emoglobina rappresentano la sua riduzione.

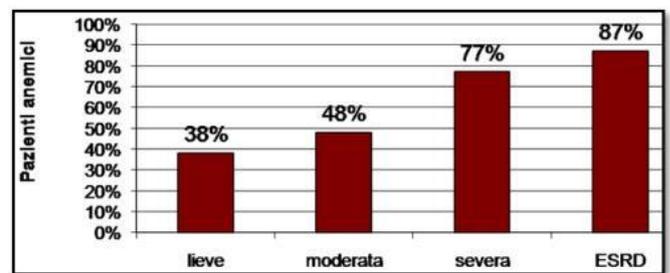


Fig. 5. Associazione tra anemia ed insufficienza renale: maggiore è la compromissione della funzione renale, più elevata sarà l'anemia.

Per quanto riguarda il trattamento, questi soggetti con una sindrome cardio-renale di tipo 2 assumono generalmente dosi più elevate di diuretici dell'ansa, di vasodilatatori, di sartani e di ACE-inibitori rispetto ai soggetti con funzione renale normale. Questa condizione, se non opportunamente trattata, può far sviluppare e progredire una nefropatia o più semplicemente rilevare i soggetti emodinamicamente più compromessi e perciò maggiormente predisposti ad un danno renale. Inoltre, valutare il grado di funzionalità renale nei soggetti con insufficienza cardiaca è importante per "titolare" il dosaggio dei farmaci e pertanto evitare un sovradosaggio oppure una posologia inferiore o addirittura nessun trattamento.

(SCR-3) - Sindrome reno-cardiaca del 3° tipo, cioè nell'insufficienza renale acuta

I fattori di rischio più frequenti che possono facilitare il verificarsi di questa sindrome sono:

- fattori di rischio non modificabili: età e sesso maschile;
- fattori di rischio modificabili con una opportuna terapia: ipertensione arteriosa, dislipidemie e diabete.

Riportiamo alcune modalità con cui questa sindrome si può evidenziare:

- quando è presente un danno cardiaco acuto, oppure se si riscontra un peggioramento delle condizioni funzionali dei reni;

- quando si somministrano alcuni mezzi di contrasto;
- con l'assunzione di certi farmaci;
- durante uno stato di rbdomiolisi (raro);
- con interventi chirurgici importanti, come ad esempio quelli a livello cardiaco;
- con malattie renali, tra cui si ricordano la glomerulonefrite e la pielonefrite acuta.

L'insufficienza renale acuta comporta una liberazione di citochine e linfocine, un aumento sia dei valori della potassiemia e della fosforemia che possono contribuire ad indurre un deficit della funzione ventricolare sinistra, oppure più di rado uno stato ipertensivo ed una condizione aritmica, sino nelle situazioni più gravi all'arresto cardiaco. La diminuita funzione renale, in particolare nel momento uremico, contribuisce sia a ridurre la contrattilità miocardica e a favorire l'insorgenza di una pericardite, sia a provocare uno stato di acidosi metabolica. Quest'ultima può indurre una vasocostrizione polmonare sino all'insufficienza cardiaca destra con quello che può comportare. Inoltre, la cardiopatia può essere di tipo dilatativo che in genere esprime un "sovraccarico di liquidi", e che può favorire un edema polmonare. Lo stato di acidosi metabolica, abbiamo già considerato, può coesistere con la presenza di nefropatie acute o croniche e facilmente può favorire uno stato aritmico.

Strettamente legate all'acidosi metabolica, sono alcune alterazioni elettrolitiche e neuro-ormonali, mentre la presenza di una resistenza a livello del dotto collettore viene provocata dall'azione del Peptide Natriuretico Atriale (ANP, *Atrial Natriuretic Peptide*). Inoltre, un'aumentata attività della pompa Na-K-ATPasi "spinge" il sodio riassorbito dalle cellule tubulari del dotto collettore ai capillari peritubulari. Le cellule in tal modo possono recuperare ioni potassio (e).

Quando si è in presenza di un'insufficienza renale acuta è probabile che venga avviato pure un danno cardiaco acuto oppure, se la cardiopatia fosse preesistente, potrebbe

anche peggiorare. Quindi, direttamente o indirettamente, un decremento acuto della funzione renale darebbe luogo ad un'insufficienza acuta della funzione cardiaca.

Talune osservazioni, consegnate alla letteratura, ci indicano che la cardiopatia acuta può facilitare la presenza di alcune condizioni patologiche, come una flogosi cronica, uno stress ossidativo ed una inappropriata secrezione ormonale, dopo che si è verificato un danno renale acuto. In aggiunta, una nefropatia acuta, con meccanismi fisiopatologici diretti o indiretti, può favorire un sovraccarico di volume, un'acidosi metabolica, alcune alterazioni elettrolitiche e spesso sono anche presenti una coronaropatia, un'insufficienza del ventricolo sinistro ed una fibrosi del miocardio.

Queste interazioni tra rene e cuore, durante un'insufficienza renale acuta, sono state attribuite ad un insieme di connessioni definiti "connettori cardio-renali"⁵. I dati sperimentali ci dicono che tali legami sono stati individuati essenzialmente con le connessioni immunitarie e/o metaboliche, con il sistema nervoso simpatico, con l'incremento di attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone e con la cascata coagulativa. Gli stessi studi sull'ischemia dei reni evidenziano che l'insufficienza renale acuta può provocare una risposta immunitaria con contemporanea secrezione di mediatori ad azione pro- ed anti-infiammatoria ed inoltre favorire alcune modificazioni di natura morfo-funzionale a carico di cellule immunocompetenti¹⁶ (f).

Ad una ischemia renale sperimentale, segue un incremento di alcune citochine cardiotossiche, come il TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*), le interleuchine-1 e 6 ed altre che possono ridurre la frazione d'eiezione del ventricolo sinistro con un incremento dei volumi telesistolici e telediastolici del ventricolo sinistro, ovvero influenzandone le proprietà contrattili. In queste situazioni lo studio ecografico evidenzia un deficit della funzione diastolica¹⁷.

Inoltre, altri fattori possono favorire questa sindrome, tra questi si ricordano:

- un sovraccarico di volume, che genera una cattiva prognosi, specialmente quando coesiste un'insufficienza renale acuta, favorendo in tal modo lo sviluppo di un edema polmonare;
- l'ipertensione arteriosa, che è quasi sempre presente in queste situazioni, ovvero quando coesiste una riduzione acuta della funzionalità renale (per la nefropatia e per l'aumento del precarico);
- l'attivazione di uno stato infiammatorio e/o di apoptosi;
- lo stato uremico può contribuire a ridurre la contrazione del miocardio e a volte favorire una pericardite.

Quando è presente una stenosi bilaterale delle arterie renali oppure una stenosi dell'arteria renale in un monorene si attiva il sistema renina-angiotensina-aldosterone con un aumento dei valori pressori, a cui può seguire una disfunzione diastolica (g) ed uno scompenso cardiaco acuto.

Se la ridotta funzione renale fosse grave, sarebbe utile ricorrere ad un trattamento sostitutivo come l'emodialisi. Tale tecnica in questi soggetti, per la rapida perdita di liquidi e di elettroliti, può favorire l'ipotensione arteriosa, lo stato aritmico e l'ischemia del miocardio¹⁸. Le tecniche continue, invece, rendono meno evidente l'instabilità del sistema cardiovascolare e pertanto appaiono più sicure, oltre che più logiche¹⁹.

Infine, desideriamo ricordare alcuni biomarker sensibili e specifici di un danno cardiaco:

- la troponina, un marker di danno miocardico di tipo ischemico;
- il peptide natriuretico (BNP-B), come già considerato, ricordiamo che è anche un marker che identifica lo stato di stress dei miociti e concorre alla diagnosi di scompenso acuto nell'insufficienza cardiaca. Inoltre, nei soggetti nefropatici "annuncerebbe" alcuni eventi cardiovascolari e di mortalità. I valori di

BNP, oltre ad aumentare fisiologicamente con l'invecchiamento, si elevano sensibilmente pure nei soggetti con ipertrofia ventricolare sinistra e con insufficienza cardiaca;

- in parte abbiamo già riportato, che alcune citochine (*Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) e le interleuchine 1 e 6) possono essere considerate dei biomarker precoci di questa sindrome reno-cardiaca di tipo 3.

(SCR-4) - Sindrome reno-cardiaca del 4° tipo, cioè nell'insufficienza renale cronica

Il progressivo decremento della funzione renale, a causa di una nefropatia cronica, favorisce il più delle volte una ridotta efficienza cardiaca e pertanto può prolungare un'eventuale ospedalizzazione. Infatti, una progressiva e cronica riduzione del filtrato glomerulare faciliterebbe la mortalità di tipo cardiovascolare, dovuta spesso a complicazioni dell'aterosclerosi²⁰. Secondo alcuni Autori, una nefropatia cronica potrebbe essere considerata come un fattore di rischio indipendente per una malattia cardiovascolare con la possibilità di danni importanti, come l'infarto del miocardio e la morte improvvisa²¹, conseguenze in genere dell'aterosclerosi. I soggetti con un danno renale cronico, oltre a costituire un rischio per la cardiopatia cronica, presentano il più delle volte anche altri fattori indipendenti che possono favorire la mortalità. Vengono elencati i più importanti:

- il sesso maschile;
- l'età avanzata;
- lo stato menopausale;
- una storia familiare di una malattia cardiovascolare;
- l'inattività o una non adeguata attività fisica;
- l'ipertrofia ventricolare sinistra;
- la presenza di uno o più fattori di rischio cardiovascolare, specialmente se sono quelli maggiori non trattati o trattati in modo non adeguato (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, che spesso si aggravano con il fumo).

A questi fattori di rischio, se ne possono aggiungere altri che sono un'espressione dell'insufficienza renale cronica:

- il sovraccarico del volume del liquido extracellulare;
- lo stato anemico;
- l'alterato metabolismo calcio/fosforo;
- uno stato flogistico di vario genere;
- lo stress ossidativo, che spesso è presente nelle altre forme di questa sindrome;
- uno stato di malnutrizione;
- gli eventuali fattori trombogenici;
- la presenza di una proteinuria, anche se modesta.

Questa sindrome reno-cardiaca si contraddistingue anche per alcune croniche alterazioni cardiovascolari. Infatti, man mano che si riduce il filtrato glomerulare, progressivamente coesiste anche un aumento sia del rischio di eventi cardiovascolari (Fig. 6), sia del rischio di un decesso (Fig. 7)²¹.

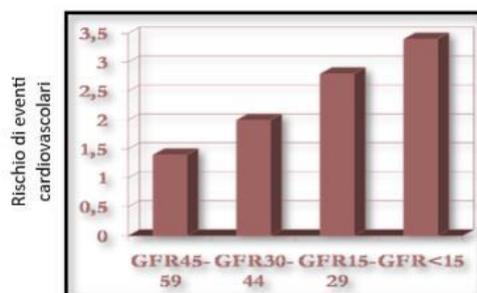


Fig. 6. Con la riduzione del filtrato glomerulare aumenta il rischio di eventi cardiovascolari.

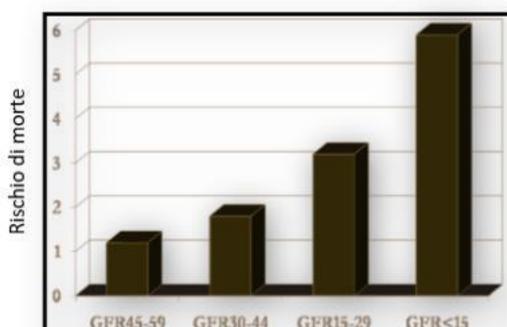


Fig. 7. Con la riduzione del filtrato glomerulare aumenta il rischio di morte.

La riduzione del filtrato glomerulare attiva alcune funzioni, tra cui ricordiamo i sistemi renina-angiotensina-aldosterone, quello del simpatico e dell'ormone paratiroideo. Inoltre, possono verificarsi alcune importanti complicanze e tra queste si rammentano le non rare localizzazioni distrettuali di tipo aterosclerotico, con conseguenze più o meno importanti. Queste situazioni potrebbero anche giungere ad un improvviso decesso.

Inoltre, l'ipertrofia ventricolare sinistra può aumentare con il progressivo decremento della funzione renale, che può essere favorita dalla presenza di fattori di rischio cardiovascolare non opportunamente controllati, come ad esempio l'ipertensione arteriosa ed il diabete. Foley e i suoi collaboratori²² hanno dimostrato che il 74% dei soggetti con una nefropatia cronica terminale facilmente può presentare una ipertrofia ventricolare sinistra. Tra questi il 30% manifestava anche un'insufficienza di questo ventricolo. La condizione del cuore probabilmente viene favorita da alcune sostanze proteiche proprie dell'uremia, che non vengono rimosse dal trattamento dialitico²². Sempre Foley ha evidenziato che i soggetti con una nefropatia cronica associata ad un diabete di tipo 2, verso quelli senza diabete, presentavano sia una più intensa vasculopatia aterosclerotica (41,10% vs 35,70%), sia una maggiore insufficienza cardiaca (52,30% vs 30,70%)²³.

Alcuni soggetti con aterosclerosi, specialmente quelli con ipertensione arteriosa non curata o trattata in modo non adeguato, presentano un'ipertrofia dei cardiomiociti, che comporta nel suo insieme un incremento della massa ventricolare sinistra ed in particolare dello spessore della parete ventricolare, che è stata ben documentata con l'ecocardiografia. Nel tempo i miocardiociti vanno lentamente a comprimere sino a chiudere la rete vascolare ed agevolare in tal modo un maggior rischio verso una cardiopatia, nonostante i farmaci che vengono assunti²⁴.

Una progressiva perdita di nefroni, documentabile con il dosaggio della creatininemia, arricchito eventualmente con il calcolo del filtrato glomerulare, favorisce una ritenzione idro-salina che facilita lo stato ipertensivo ed un sovraccarico di volume. L'ecografia dei reni evidenzia le classiche caratteristiche della nefropatia cronica, con la diminuzione dello spessore corticale che risulta iperecogeno, con il restringimento del rapporto cortico-midollare, con la dilatazione delle vie escrettrici e con la non rara presenza di cisti para-pieliche.

L'utilizzo degli ACE-inibitori o dei sartani a dosaggi generosi, quando la cardiopatia è avanzata, può far precipitare la situazione renale e favorire in tal modo una iperpotassiemia, soprattutto se vengono associati agli antagonisti dell'aldosterone. Tali soggetti potrebbero accusare delle aritmie, derivate dall'incremento della potassiemia, che a volte sarebbero anche mortali²⁴. Questi individui si possono giovare dell'emodialisi, per scongiurare un eventuale exitus. Gli stessi soggetti, se trattati in modo attento e prudente, potrebbero proseguire con il loro problema cardiovascolare, che però costituirebbe ancora un rischio elevato di morte.

Lo studio RALES (*Randomized Aldactone Evaluation Study*) (h) ci indica, a questo proposito, che nei soggetti con insufficienza renale la prescrizione di antagonisti dell'aldosterone a basse dosi (20-26 mg/dl), riduce l'ospedalizzazione e l'aumento della potassiemia²⁴. Tale effetto però non avrebbe luogo se questi antagonisti si assumessero a dosaggi più elevati, ma invece vi sarebbe un aumento dell'ospedalizzazione e della mortalità a causa dell'iperpotassiemia. Il rischio però è minimizzato nei soggetti con una creatininemia <2,5 mg/dl ed una potassiemia <5 mg²⁴.

Inoltre, lo studio Framingham ha dimostrato e confermato pure da altre osservazioni, come la presenza di un'anemia possa costituire un fattore di rischio

indipendente per lo sviluppo di una insufficienza cardiaca su base ischemica²⁵. Per di più, anche lo studio SOLD (*Studies Of Left ventricular Dysfunction*) ha evidenziato l'importanza di come uno stato anemico rappresenti un fattore prognostico negativo dei soggetti con uno scompenso cardiaco²⁶.

Lo stato anemico comporta nel tempo anche un'ipossia nei vari tessuti dell'organismo, una vasodilatazione periferica, una riduzione della pressione arteriosa, un aumento dell'attività simpatica, una diminuzione del flusso ematico renale, un incremento dell'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) e dell'ormone antidiuretico (ADH), una ritenzione idrica, un aumento del volume plasmatico, un'ipertrofia ventricolare sinistra ed infine una progressiva morte cellulare.

La presenza di anemia è pure espressione di una combinazione di più fattori. Infatti, quando vi è un'insufficienza renale la produzione di eritropoietina endogena è ridotta e la stessa situazione si verifica anche quando è presente l'insufficienza cardiaca (Fig. 8). Le citochine che si sviluppano determinano una inibizione della produzione dell'eritropoietina e delle attività del midollo osseo, una riduzione dell'assorbimento intestinale del ferro ed un suo rallentamento nel rilascio dai depositi, mentre l'utilizzo degli ACE inibitori e dei sartani possono rendersi responsabili di una diminuzione dell'attività dell'eritropoietina^{27, 28}. D'altra parte, l'utilizzo dell'eritropoietina migliora la funzionalità renale e cardiaca, che risulta statisticamente significativa rispetto al gruppo in cui l'anemia non viene corretta. Questo ormone glicoproteico comporta anche una riduzione oppure un blocco dei livelli del peptide natriuretico atriale (BNP-B) (VN: 5-20 pmoli/ml). Questo peptide costituirebbe un marker utile nella diagnosi e nella valutazione della gravità dell'insufficienza cardiaca, sebbene il valore soglia che determina lo scompenso cardiaco clinico non sia stato ancora ben stabilito^{27, 28}.

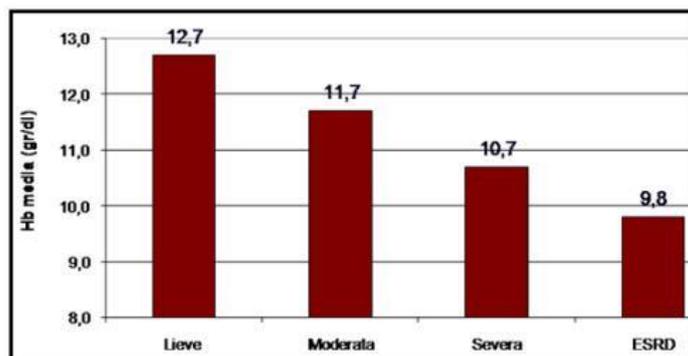


Fig. 8. L'emoglobina (Hb) media si riduce in relazione alla gravità dell'insufficienza renale. La stessa situazione si verifica con l'insufficienza cardiaca.

(SCR-5) - Sindrome cardio-renale del 5° tipo, cioè secondaria a malattie sistemiche che coinvolgono entrambi gli organi

Questa sindrome, evidenziata e descritta in tempi non lontani, si diversifica dalle altre quattro perché nello stesso tempo vengono coinvolti il cuore ed il rene. Tale contemporaneità deriva da forme morbose sistemiche, il più delle volte acute come la sepsi (i). Inoltre, anche se raramente, possono promuovere lo sviluppo di questa sindrome le intossicazioni da farmaci, le affezioni autoimmunitarie (lupus eritematoso sistemico, sarcoidosi, ecc.)²⁹.

In genere, il quadro clinico di questa sindrome è improvviso con un interessamento simultaneo e spesso grave di entrambi gli organi (cuore e reni). D'altro canto, la sindrome può esordire pure lentamente, spesso in modo ingannevole e nella sua evoluzione può indirizzarsi verso una grave insufficienza cardio-renale di difficile guarigione. Questa sindrome si può manifestare in quattro modi:

- modalità iperacuta: si rende palese in tempi brevi (entro tre-quattro giorni circa, iniziando i sintomi dal momento della diagnosi) ed in genere può essere una caratteristica delle manifestazioni di tipo settico. La letteratura sull'argomento riporta prevalentemente questa modalità;
- modalità acuta: si esprime clinicamente entro una settimana dalla diagnosi;

- modalità subacuta: insorge da una settimana ad un mese dalla diagnosi;
- modalità cronica: si rileva dopo circa un mese dalla diagnosi ed il cui prototipo è costituito dalla cirrosi epatica.

Il quadro clinico acuto della sepsi è abbastanza esemplificativo. Inizialmente viene interessato il sistema microcircolatorio, nonostante la normalità dei parametri emodinamici, mentre la clinica esprime il processo infettivo a livello cardiaco (cardiopatia settica). La cardiopatia da sepsi o cardiopatia settica viene diagnosticata in circa il 50% di questi soggetti e si presenta con una dilatazione dei due ventricoli, riduzione della frazione di eiezione e spesso risulta resistente, con varie modalità, all'introduzione di liquidi e farmaci. Nelle condizioni gravi il quadro clinico può ricordare uno shock cardiogeno, che il più delle volte però regredirebbe dopo pochi giorni³⁰.

Soltanto in un secondo tempo vengono interessati i reni³⁰. A questo livello, sempre durante lo stato di sepsi, si manifestano gravi alterazioni della vascolarizzazione e della funzionalità parenchimale, che sembrerebbero però non in relazione con le variazioni dell'emodinamica sistemica prodotte dalla sepsi^{31, 32}. Inoltre, l'infezione, con gli effetti cardiovascolari e renali, interessa anche i sistemi nervoso autonomo e della renina-angiotensina-aldosterone.

Durante lo stato settico si possono manifestare una diminuzione sia della gittata cardiaca, sia della pressione di perfusione intra-glomerulare con la possibilità di un peggioramento del danno renale a causa di una insufficienza renale acuta. Quest'ultima si distingue per l'effetto del sovraccarico di liquidi, che a sua volta facilita o aggrava l'insufficienza cardiaca cronica in un cuore già alterato, perché dilatato e compromesso dall'acidosi metabolica che ne pregiudica una contrattilità efficace³².

L'insufficienza renale acuta concorre anche a ridurre la funzionalità del miocardico, perché agevola la sintesi di mediatori pro-infiammatori, ma in modo particolare facilita un incremento di apoptosi dei miocardiociti.

La somministrazione degli ACE-inibitori migliorerebbero la filtrazione glomerulare e la diuresi, mentre gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II avrebbero azioni favorevoli a livello dell'emodinamica intra-parenchimale del rene²⁴.

Il prototipo della sindrome cardio-renale di tipo 5 ad evoluzione cronica, come abbiamo già ricordato, è rappresentato dal soggetto con cirrosi epatica. Per valutare il danno renale durante questa sindrome, può essere utile il dosaggio di diversi biomarcatori. Tuttavia, la determinazione della creatinemia e del volume della diuresi costituirebbero il *gold standard* per la diagnosi e il monitoraggio del danno renale acuto in corso di questa sindrome, che è secondaria ad una condizione sistemica.

Per il trattamento vale quanto già detto per le sindromi cardio-renali 1 e 3. Un ruolo importante viene svolto dalla terapia sostitutiva che può far migliorare, ma sembra non peggiorare, la performance cardiaca fornendo un'ottima clearance per i piccoli soluti. Sfortunatamente, al momento non esistono terapie specifiche per prevenire in questi soggetti l'insufficienza renale acuta.

Considerazioni conclusive

Da quanto riportato sono ancora molti i punti da chiarire, specie quelli di tipo fisiopatologico. La *Consensus Conference dell'“Acute Dialysis Quality Initiative” (ADQI Group)*, in uno dei suoi incontri, ha accuratamente esaminato gli studi specialmente di fisiopatologia di questa sindrome ed ha anche proposto un iter su cui muoversi per dare un impulso alla ricerca, al fine di migliorare la diagnostica e la terapia³³.

Inoltre, sarebbe opportuno evidenziare la predisposizione delle persone sia verso le cardiopatie acute o croniche, che possono facilitare gli episodi d'insufficienza renale acuta o cronica e viceversa. Questi studi sarebbero utili, per evitare o rendere meno frequenti tali manifestazioni ed utilizzare i trattamenti più opportuni, ma anche maggiormente efficaci³³.

Dovranno essere approfonditi specialmente gli studi della sindrome cardio-renale di tipo 1 e 3, con la loro predisposizione e prevenzione:

- nel tipo 1, per evidenziare e stabilire quali fattori potrebbero favorire un iniziale danno cardiaco ed in particolare la loro evoluzione verso l'infarto del miocardio;
- nel tipo 3, per valutare gli episodi di insufficienza renale acuta e di conseguenza il loro sviluppo verso una nefropatia cronica;
- la sindrome cardio-renale del 5° tipo, necessita di ulteriori studi finalizzati ad approfondirla in quanto, sulla base di alcuni dati, sembrerebbe che questa sindrome potrebbe nascondere una dinamica evolutiva più complessa, in modo particolare per le condizioni croniche.

Prima di concludere, desideriamo sottolineare come la sindrome cardio-renale nel suo insieme richieda un approccio diagnostico e terapeutico attento e multidisciplinare, che ci permetta di evidenziare alcuni aspetti, che riteniamo interessanti:

- nei soggetti con un'insufficienza cardiaca può essere ricercata una malattia renale cronica: infatti, le cardiopatie sono responsabili del 50-60% dei decessi nelle persone con una nefropatia cronica (10-15 volte superiori, rispetto alla popolazione senza alcun problema a livello renale!);
- la presenza di una nefropatia cronica ha una maggiore probabilità sia di aggravare un'insufficienza cardiaca già presente, sia di causare e sviluppare problemi cardiaci di diversa natura;
- l'anemia può aver origine dai due organi alterati (cuore e rene), ma ovviamente anche peggiorare quando è già presente;
- l'emoglobinemia, pertanto, è in relazione con la gravità dell'insufficienza cardiaca e/o renale, ovvero si riduce in relazione alla progressione del danno funzionale dei due organi.

Note nel testo

- a. Questa definizione è stata proposta dalla "Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality initiative Group" (ADQI), durante una "Conferenza di Consenso" tenutasi a Venezia nel 20082.
 - b. Il BNP-B (Peptide Natriuretico di tipo B) viene sintetizzato in seguito ad uno "stiramento" delle pareti del cuore (telediastole) e di conseguenza dismissed dalle cellule cardiache. Dopo alcuni passaggi e legami si rende operativo, con gli effetti biologici. La sua principale azione è quella di promuovere la diuresi e la sodiuresi. Questa sostanza aumenta nel sangue nei soggetti con insufficienza renale.
 - c. Esempi: se in un soggetto si estraggono 10 litri di acqua con una sodiemia di 130 mEq/l si rimuoveranno 130x10 mEq/l di sodio (1.300 mEq/l di sodio); ma se si rimuovono 2 litri di acqua con un sodiemia di 130 mEq/l si toglieranno 130x2 mEq/l di sodio (260 mEq/l di sodio).
 - d. L'ormone antidiuretico (ADH) o vasopressina viene prodotto dall'ipotalamo e regola l'equilibrio idrico dell'organismo, in quanto controlla la quantità di acqua riassorbita a livello renale.
- e. La pompa sodio-potassio è posizionata nella membrana delle cellule per generare, con l'ausilio dell'ATP, un gradiente di ioni. In particolare, costantemente vengono spostati tre ioni di sodio fuori dalla cellula, mentre entrano nella cellula due ioni di potassio.
 - f. I leucociti possono avere un ruolo importante nell'alterazione cardiaca successiva ad una sindrome coronarica acuta: bloccare o limitare l'attività leucocitaria, potrebbe voler dire proteggere il miocardio da insulti spesso fatali.
 - g. La disfunzione diastolica è una modificazione della capacità di rilasciamento del ventricolo sinistro: la camera del ventricolo è ridotta e quindi si riempie con meno sangue.
 - h. Lo studio RALES ha fornito un interessante ed importante avanzamento terapeutico per il trattamento dell'insufficienza cardiaca grave. In presenza di una ridotta funzionalità renale, il ricorso allo spironolattone alle dosi ridotte consigliate dovrebbe essere preso in considerazione.
 - i. La sepsi è una grave sindrome dovuta ad una flogosi generalizzata e prodotta da uno stato infettivo. La diagnosi si basa sui seguenti parametri: ipertermia (>38°), leucocitosi (>12.000 leucociti) ed in particolare con la presenza di una neutrofilia ed un aumento delle frequenze del cuore (>90-95 battiti/min) e del respiro (>20 atti respiratori/min).

BIBLIOGRAFIA

1. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardio-Renal Syndrome. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1527-39.
2. Mc Cullong PA, Kellum JA, Haase M, et al. Pathophysiology of the Cardiorenal Syndromes: Executive summary from the eleventh consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI). Contrib Nephrol 2013; 182: 82-98.
3. Ronco C. The Cardiorenal Syndrome: Basis and Common Ground for a Multidisciplinary Patient-Oriented Therapy. Cardiorenal Med 2011; 1 (1D): 3-4.
4. Bagshaw SM, Cruz DN, Aspromonte N, et al. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference". Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 1406-16.

5. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J kidney Dis* 2000; 35(4 Suppl 1): S117-31.
6. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *Eur Heart J* 2005; 26: 11-7.
7. Boari B, Manfredini M, Fellin R. I peptidi natriuretici atriali: un nuovo strumento diagnostico per l'internista. *Recenti Progr Med* 2005; 96: 300-10.
8. Eren Z, Ozveren O, Buvukoner E, et al. A Single-Centre Study of Acute Cardiorenal Syndrome: Incidence, Risk Factors and Consequences. *Cardiorenal Med* 2012; 2: 168-76.
9. REGISTRO ADHERE. Aderenza alla terapia farmacologica nel mondo reale nei soggetti con sindrome coronarica acuta. Coordinatori dello studio: Rossini R, Lina D, Ferlini M. (Con Deliberazione n. 0000746 del 09/04/2020).
10. Smith SC jr, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LYT, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458-73.
11. Hans LH, Nitsch D, Pfeffer MA, et al. Renal Function as a Predictor of Outcome in a Broad Spectrum of Patients with Heart Failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
12. Hebert K, Dias A, Delgado MC, et al. Epidemiology and survival of the five stages of chronic kidney disease in a systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 861-5.
13. Krämer BK, Schweds F, Riegger GA, et al. Diuretic treatment and diuretic resistance in heart failure. *Am J Med* 1999; 106: 90-6.
14. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure—the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006; 38: 295-310.
15. Silverberg DS, Wexler D, Met B, et al. The cardio-renal anemia syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-44.
16. Silva RP, Barbosa PHU, Kimura OS, et al. Prevalance of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 120: 232-6.
17. Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM, et al. Coronary endothelial and cardiac protective effects of a monoclonal antibody to intercellular adhesion molecule-1 in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1992; 86: 937-46.
18. Blake P, Hasegawa Y, Khosla MC, et al. Isolation of "myocardial depressant factor(s)" from the ultrafiltrate of heart failure patients with acute renal failure. *ASAIO J* 1996; 42: 911-5.
19. Selby NM. The Acute cardiac effects of Dialysis. *Semin Dial* 2007; 20: 220-8.
20. Ronco C, Bellomo R, Ricci Z. Continuous renal replacement therapy in critically ill patents. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 Suppl 5: 67-72.
21. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
22. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2644-8.
23. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-95.
24. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *New Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
25. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-10.
26. Bangdiwala SI, Weiner DH, Bourassa MG, et al. Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Registry: rationale, design, methods and description of baseline characteristics. *Am J Cardiol* 1992; 70: 347-53.
27. Palazzuoli A, Gallotta M, Iovine F, Nuti R, Silverberg DS. Anaemia in heart failure: a common interaction with renal insufficiency called the cardio-renal anaemia syndrome. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 281-6.
28. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int* 2001; 21 Suppl 3: S236-40.

29. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med* 2017; 43: 816-28.
30. Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Critical Care Clinics* 2009; 25: 721-31.
31. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, et al. Sepsis-related cardiogenic shock. *Critical Care Med* 1990; 18: 1055-60.
32. Benes J, Chvojka J, Sykora R, et al. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care* 2011; 15: R256.
33. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative

workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204-12.

Prof. Claudio Di Veroli, Servizio dell'Ipertensione arteriosa, delle Malattie Metaboliche e Renali, Casa di Cura San Domenico, Roma

Per la corrispondenza: c.diveroli21@gmail.com

Dalla cura all'*autocura*, all'approccio "*One-Health*"

Simposio congiunto Accademia Lancisiana *ETS-Donne Protagoniste in Sanità**

L. Gasbarrone, M. Tronci, D. Donetti

Il cambiamento demografico

Nel corso del tempo si è assistito ad un cambiamento epocale nella composizione della popolazione italiana, e non solo. La forma a "piramide" descritta di norma dall'ISTAT, ove le età erano rappresentate con numerosità inversamente proporzionale all'età e scarsissima rappresentazione degli ultraottantenni, non è più attuale. Vi sono quindi soprattutto tre aspetti che vanno considerati:

1. l'introduzione delle vaccinazioni in età pediatrica, che ha ridotto la mortalità infantile;
2. l'introduzione degli antibiotici in terapia, che ha permesso ulteriormente la riduzione della mortalità infantile e della mortalità per le malattie infettive in tutte le età;
3. la diffusione della cultura della prevenzione, che ha posto un limite alle malattie trasmissibili, infettive, e mira a contenere l'insorgenza di quelle non trasmissibili, che costituiscono la vera sfida di oggi e del domani.

Dobbiamo considerare ancora che, nel corso degli anni, la natalità è notevolmente diminuita ma, in parziale compenso, è diminuita anche la mortalità infantile. Inoltre l'aspettativa di vita è aumentata progressivamente, grazie alla scienza e alla Medicina in particolare che hanno permesso traguardi anagrafici impensabili fino a pochi anni fa, facendo sì che le classi di età intermedie e quelle degli anziani, fino ai centenari ed ultracentenari, aumentassero

progressivamente. Il valore più elevato di aspettativa di vita, 83.6 anni, è stato raggiunto per noi italiani nel 2019, circa 20 anni in più rispetto a quello del 1970 e 2.5 anni in più rispetto alla media europea dello stesso 2019. Ci siamo quindi collocati al quarto posto dopo Giappone, Svizzera e Spagna nella classifica mondiale del 2019. Purtroppo la pandemia da SarsCov-2, che ha colpito soprattutto le popolazioni ultraottantenni con comorbidità, ha fatto perdere un anno dell'aspettativa di vita guadagnata, al momento ancora non del tutto recuperato; dimostrazione evidente di come le malattie infettive abbiano influito nel passato sulla sopravvivenza, ma anche monito per il futuro circa lo spettro della ipotesi di nuove infezioni virali o batteriche, queste ultime facilitate anche dalla possibile antimicrobica resistenza causata dall'inappropriato uso degli antibiotici, cosa che ben presto potrebbe costituire una nuova emergenza sanitaria.

Quindi l'abituale rappresentazione a "piramide" della popolazione è diventata un grande "fungo", con incremento sempre più evidente della quota femminile soprattutto nelle classi di età più avanzate: infatti centenari e ultracentenari sono quasi esclusivamente donne! In questo contesto anche la popolazione immigrata dimostra la stessa rappresentazione a fungo, poiché va assumendo le stesse caratteristiche demografiche della popolazione ospite.

Questo nuovo scenario demografico è comune nei paesi europei, come evidenziato

dai dati di Eurostat 2022, con una proiezione al 2100 che estremizza la tendenza (Fig. 1). In definitiva stiamo diventando una popolazione di anziani, facciamo pochi figli e più avanti negli anni anche per motivi socio-economici, mentre il benessere, la scienza e la Medicina ci permettono di raggiungere una ragguardevole età incrementando sempre più l'esercito di pensionati e di centenari.

donne sono in buona salute fino a 68.7 e gli uomini fino a 67.2 anni, mentre la media europea raggiunge rispettivamente 64.5 e 63.5 anni appena. La differenza tra aspettativa di vita totale e aspettativa di vita in buona salute è quindi ragguardevole e, come vedremo, rappresenta un problema.

La valutazione soggettiva del proprio stato di salute è un importante parametro del

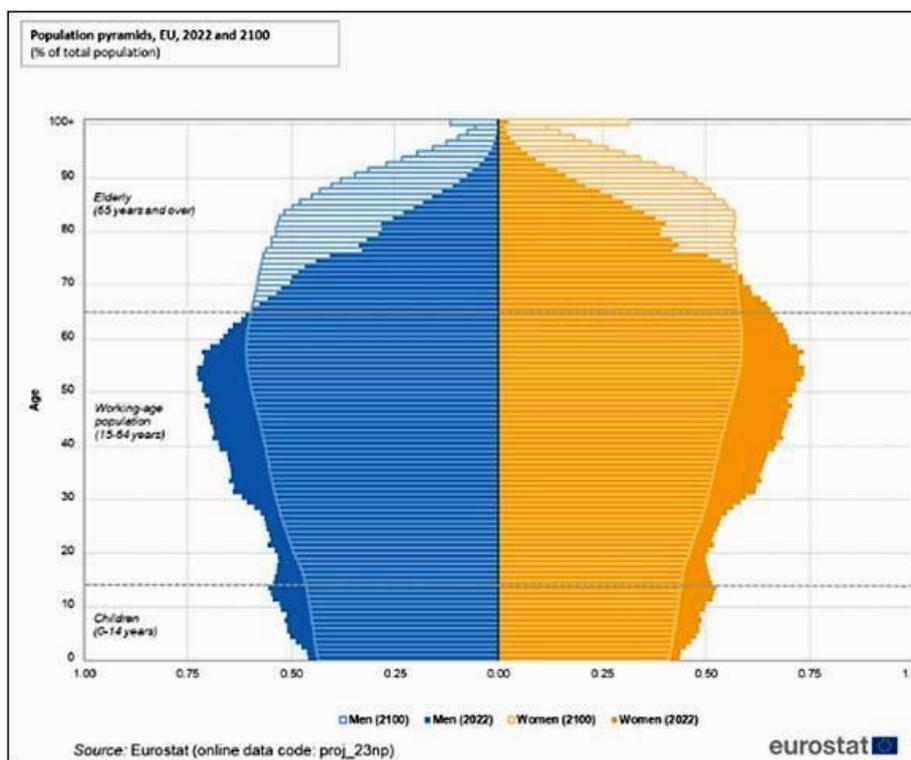


Fig. 1. Proiezione al 2100 della piramide demografica (fonte Eurostat).

Per queste ragioni è cambiato il concetto di "anzianità". Se negli anni '60 si era anziani a 65 anni, negli anni '80 si è cominciato a differenziare tra uomini anziani a 66 anni e donne anziane a 74 anni; oggi tra 61 e 74 anni siamo mediamente "tardo adulti", uomini anziani a 73 anni e donne anziane a 76, poi diventiamo "grandi anziani" oltre gli 85 anni. Anche qui abbiamo un piccolo vantaggio, perché si dice che in Italia a 75 ne dimostriamo biologicamente 65!

Purtroppo una buona aspettativa di vita non definisce comunque una vita in buona salute. Infatti sempre Eurostat ci dice che le

benessere globale del singolo, soprattutto per gli anziani. Ricordiamo che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la "salute" come "stato di completo benessere fisico, psichico e sociale", non solo "assenza di malattia", quindi il benessere contempla anche quanto l'individuo percepisce nei confronti del proprio stato di salute/malattia. L'ISTAT per gli anni 2001, 2009 e 2019 ha esaminato le persone oltre 65 anni dividendole in fasce di età di cinque anni in cinque anni; nelle fasce 75-79 anni e > 80 anni si è visto che nei periodi considerati in entrambi i gruppi di età sono aumentate le

persone che ritengono di essere in buona salute o di “non stare né bene né male” e sono diminuite quelle che ritengono di essere in cattiva salute. Quindi, gran parte della popolazione sembrerebbe essere in buona o in discreta salute, in autosufficienza, e una quota minore ritiene genericamente di essere in cattiva salute. Probabilmente i soggetti che si ritengono in cattiva salute rappresentano quelle categorie di persone anziane non autosufficienti gravate da più patologie croniche, o dagli esiti di patologie acute che hanno potuto superare, ma portandone dietro le conseguenze invalidanti per le quali necessitano di aiuti e di assistenza nelle attività della vita quotidiana.

Sempre l'ISTAT ci dice che a gennaio 2023 il totale della popolazione con oltre 65 anni era costituita da 14,2 milioni di persone, di cui 1,7 milioni donne e 6,2 milioni uomini su un totale di 58 milioni 851mila persone. Dei 14,2 milioni di over 65 anni ben 7,3 milioni sono over 75, più donne che uomini, e ben il 49% soffre di tre o più patologie croniche con limitazioni nelle attività della vita quotidiana.

Secondo il rapporto “Benessere Equo Sostenibile (BES) 2022”, le patologie che compongono la multicronicità risultano prevalentemente: ipertensione arteriosa, artrite/artrosi, osteoporosi, diabete, cardiopatie, patologie del sistema nervoso centrale come Alzheimer e demenza senile, con immaginabili limitazioni funzionali e necessità assistenziali. Anche Italicongeva nel suo data base “*Health Search*” che comprende persone oltre i 60 anni, quindi una popolazione più ampia, rileva che il 74,8% presenta cinque o più patologie, tra le donne la quota sale al 77,4%. Ad un esame ulteriore si evince che, nell'ambito della lista dei deficit inclusi nel “*Primary Care Frailty Index*”, al primo posto vengono riferite le difficoltà economiche con una prevalenza del 53,07%, valore molto alto rispetto al 18,20% del diabete, che costituisce la patologia con maggiore prevalenza tra tutte le 25 prese in considerazione. Quindi il dato socio-economico sembrerebbe essere il

determinante della “fragilità” degli ultra 60enni, espressione di difficoltà di accesso alle cure quando non garantite dal SSN e di difficoltà nella possibilità di un supporto socio-assistenziale quando il servizio sociale pubblico non lo fornisce.

Il “Rapporto Osservasalute 2021” a cura dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, ci dice che tra i pazienti assistiti dai MMG aderenti al “*Network Health Search* per combinazione di patologie concomitanti” vi sono pazienti con nove patologie in varia combinazione, più del 90% dei quali assume più categorie di farmaci. Il rischio di patologia iatrogena a causa delle interazioni farmacologiche nella combinazione di più farmaci è spesso causa, soprattutto negli anziani, di ricovero ospedaliero. Anche se la politerapia risulta appropriata in questi pazienti che comunque possono presentare riduzione delle funzioni renali ed epatiche solo per motivi fisiologici dovuti all'età, spesso nuovi specialisti consultati, all'insaputa di quanto già viene assunto, prescrivono nuovi farmaci, sia perché il paziente non ritiene di competenza di quello specialista la terapia in corso, sia perché lo specialista d'organo omette di chiedere quali siano le terapie assunte: un “problema di comunicazione” può generare gravi complicazioni. Il MMG o lo specialista internista a cui spetterebbe la funzione di “direttore d'orchestra” sono considerati in secondo piano, il più delle volte è il singolo paziente che decide in autonomia di rivolgersi allo specialista d'organo. Purtroppo l'esaltazione della ipertecnologica specialistica, spesso sofisticata, diffusa dai comuni mezzi di comunicazione a volte in maniera fuorviante, determina aspettative non realistiche o non applicabili a tutti, senza alcuna valutazione dell'appropriatezza per il singolo individuo in una determinata situazione, della valutazione costo/beneficio, tanto meno della sostenibilità in generale.

Viviamo e dobbiamo affrontare uno scenario piuttosto complesso. È vero che la

Medicina con la prevenzione e le nuove terapie, la tecnologia e il progresso scientifico hanno permesso il cambiamento demografico descritto, l'aumento dell'aspettativa di vita, spesso la guarigione da malattie non trasmissibili sperando che nel futuro possano essere del tutto guaribili, ma per ora dobbiamo affrontare le necessità sanitarie e socio-assistenziali di una popolazione sempre più anziana che oggi non trova risposte né nelle famiglie, di cui è cambiata la struttura, né nel servizio pubblico che non soddisfa queste necessità. C'è una piena contraddizione tra la realtà ipertecnologica che propaga una vita "assistita" per una quasi normalità e la vita reale priva invece di questo supporto, esclusiva dei pochi che autonomamente possono garantirselo.

Che vi sia consapevolezza di tutto questo, almeno in alcuni, è un fatto reale: sappiamo che i parametri da prendere in considerazione per programmare l'assistenza alla cronicità devono corrispondere a dati reali, ad esempio basati sulla "politerapia e la multimorbilità come lente di lettura"! I 22.000 centenari presenti al 1 gennaio 2023 ci suggeriscono che è ora di cambiare paradigma! In realtà la generazione dei "baby boomers", nati tra il 1946 e il 1964, si rende conto che saranno proprio loro ad avere bisogno di necessità assistenziali nel loro futuro di possibile lunga vita, anche perché già vedono il loro futuro nel presente degli anziani di oggi. Questa generazione è protagonista di un "invecchiamento attivo", "processo di ottimizzazione delle opportunità relative alla salute, partecipazione e sicurezza, allo scopo di migliorare la qualità della vita delle persone anziane" così come afferma l'OMS, per cercare di garantirsi una vecchiaia in buona salute, consapevoli del fatto che se avessero necessità di supporti assistenziali, dovrebbero solo garantirseli autonomamente. La prospettiva è quella di un aumento progressivo degli anziani e di un'altrettanto riduzione delle persone in età lavorativa, quindi pochi manterranno molti!

La generazione "consapevole" dei *baby boomers* cerca di condurre una vita attiva coltivando interessi, partecipando alla vita sociale, prendendosi cura di sé stessi con la prevenzione, le buone norme di vita, le attività fisiche. La collettività è purtroppo poco consapevole del fatto che il benessere presente e futuro di ogni individuo non prescinde dal benessere collettivo, della società, delle città, dell'ambiente tutto in cui viviamo: siamo una collettività, un mondo di popolazioni umane, animali, di cose e di persone in un unico collettivo contesto abitativo che in continuazione lancia allarmi alla nostra attenzione sulla necessità improcrastinabile di cambiare i comportamenti nei confronti del nostro pianeta, per non perderlo insieme a noi stessi.

Di tutto questo siamo più consapevoli in teoria di quanto lo siamo nel pratico. L'OMS già nel 2022 ha lanciato la campagna "*Global One Health Joint Plan of Action*" (2022-26) definendo 17 campi di azione su cui focalizzare l'interesse e le azioni a livello mondiale per modificare i comportamenti in modo sostenibile. Riportiamo qui la definizione di "one health" dettata da OMS: "*One Health è un approccio integrato e unificante che mira ad equilibrare e ottimizzare in modo sostenibile la salute di persone, animali ed ecosistemi. Riconosce che la salute dell'uomo, degli animali domestici e selvatici, delle piante e dell'ambiente in generale (ecosistemi inclusi) sono strettamente collegati e interdipendenti. L'approccio One Health spinge molteplici settori, discipline e comunità a vari livelli della società a lavorare insieme per promuovere il benessere e affrontare le minacce per la salute e gli ecosistemi, affrontando al tempo stesso la necessità comune di acqua pulita, energia e aria, alimenti sicuri e nutrienti, contrastando il cambiamento climatico e contribuendo allo sviluppo sostenibile*". Questa è l'unica direzione in cui dovremmo piuttosto in fretta muoverci per salvare il salvabile.

Il supporto della tecnologia

Quindi sicuramente vivremo più a lungo, ma con maggiori bisogni sanitari, e l'aspettativa di vita media alla nascita raggiungerà quasi i 90 anni per gli uomini e supererà i 93 per le donne. A questo si aggiunge maggiore dipendenza degli over 65 rispetto alla fascia di età 15-64 anni: saranno il 26,7% in più ad essere "dipendenti" rispetto al 2022.

La domanda di cura crescerà, in contrasto con la carenza di risorse umane (e non solo...) nel settore sanitario. Questi fatti rendono quindi necessario:

- un ridisegno strutturale ed organizzativo della rete dei servizi, soprattutto nell'ottica di rafforzare l'ambito territoriale di assistenza;
- lo sviluppo di un'assistenza alla popolazione più anziana e, visto l'indice di dipendenza in aumento, anche dell'assistenza domiciliare.

Sulla spinta del PNRR e del DM Salute 77/2022, nel 2022 sono state messe le basi per ridisegnare l'assistenza territoriale, con l'obiettivo tra gli altri di raggiungere il 10% degli ultrasessantacinquenni assistiti a domicilio, con l'indispensabile aiuto dei servizi di telemedicina.

Le basi fondanti del cambiamento saranno quindi:

1. l'innovazione digitale e l'innovazione tecnologica;
2. la telemedicina.

Cercheremo di capire come queste tecnologie possano adattarsi alle esigenze degli anziani e costituire per loro uno strumento di supporto gestibile autonomamente.

Innovazione digitale. L'Innovazione digitale, se posta al servizio della salute e dei pazienti, diventa volano dello sviluppo socioeconomico. Ciascun euro investito in strategie volte al miglioramento della salute comporta un beneficio economico per il Paese pari a 2-4 euro.

Gli investimenti delle aziende del settore saranno sempre più finalizzati ad elementi innovativi come la connettività e la digitalizzazione, l'intelligenza artificiale, i dati, il machine learning, la mininvasività e miniaturizzazione, la robotica e la telemedicina.

Health Tech R-evolution. La rivoluzione dell'Health Tech rappresenta un processo evolutivo dove le nuove tecnologie consentono di ridisegnare le cure sulla base dei bisogni delle persone con la valutazione dei risultati e degli esiti di salute. Gli strumenti attuativi possono essere rappresentati da una partnership pubblico/privato e da una convergenza di nuove tecnologie in grado di definire modelli di presa in carico, dalla prevenzione alla diagnosi e cura. Per il mercato questo significa definire modelli di offerta inclusivi di servizi e soluzioni, con nuove modalità di acquisto e nuove modalità di pagamento.

Innovazione tecnologica. L'innovazione tecnologica può contribuire a una riorganizzazione della assistenza sanitaria, in primo luogo sostenendo lo spostamento del fulcro dell'assistenza sanitaria dall'ospedale al territorio, attraverso modelli assistenziali innovativi incentrati sul cittadino; inoltre facilitando l'accesso alle prestazioni sul territorio nazionale.

Le prestazioni sanitarie e socio-sanitarie abilitate dalla Telemedicina sono fondamentali in tal senso, contribuendo ad assicurare equità nell'accesso alle cure nei territori remoti, un supporto alla gestione delle cronicità, un canale di accesso all'alta specializzazione, una migliore continuità della cura.

La Telemedicina

Nel 1908 Hugo Gernsback (1884-1967), considerato il "padre della fantascienza", ipotizzava che da lì a cinquant'anni il sistema di cura sarebbe crollato: Gernsback descrive quindi la "telemedicina" (diremmo noi) come rimedio a tale criticità assistenziale. Senza

definirla come tale, Gernsback preannuncia la telemedicina con l'invenzione di strumenti come il "Teledactyl" (dal greco tele-dito), che il medico avrebbe utilizzato per visitare a distanza, e ancora come una nuova figura sanitaria per la diagnosi attraverso la radio: il "Radio Doctor". In pratica, una nuova modalità di erogare una prestazione sanitaria da remoto: diremmo noi nel 2023 la televisita.

Quindi una modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente non si trovano nella stessa località; ciò comporta la trasmissione sicura di informazioni e dati di carattere medico (testi, suoni, immagini o altre forme) necessarie per la prevenzione, la diagnosi, il trattamento e il successivo controllo dei pazienti.

I servizi di Telemedicina vanno assimilati a qualunque servizio sanitario diagnostico/ terapeutico, ma è necessario ricordare che la prestazione in Telemedicina non sostituisce la

prestazione sanitaria tradizionale nel rapporto personale medico-paziente, ma la integra per potenzialmente migliorare efficacia, efficienza e appropriatezza. Fare Telemedicina (*Tele = a distanza; mederi = prendersi cura*) non significa altro che erogare un atto sanitario dove è l'informazione che si sposta, e non i soggetti, utilizzando la tecnologia come strumento.

Le finalità del servizio sono prevalentemente prevenzione secondaria, diagnosi, cura, riabilitazione e monitoraggio. A questo proposito il Ministero della Salute attraverso Linee Guida dedicate ha individuato precisi ambiti di applicazione e di erogazione dei servizi (Fig. 2).

Esperienze di innovazione digitale. Di seguito alcune applicazioni in essere di tecnologia digitale a supporto delle strutture sanitarie.

1. ASL Roma 2: *Liberi@mo la Salute, Telemedicina nell'istituto penitenziario di Rebibbia.* La protezione del diritto alla salute per le persone private della libertà personale

TELEMEDICINA					
Classificazione		Ambito	Pazienti		Relazione
Telemedicina Specialistica	Tele Visita	Sanitario	Può essere rivolta a patologie acute, croniche, a situazioni di post-acuzie	Presenza attiva del Paziente	B2C B2B2C
	Tele Consulto			Assenza del Paziente	B2B
	Tele Cooperazione Sanitaria			Presenza del Paziente, in tempo reale	B2B2C
Telesalute		Sanitario	Prevalentemente rivolta a patologie croniche	Presenza attiva del Paziente	B2C B2B2C
Teleassistenza		Socio-assistenziale	Può essere rivolta ad anziani e fragili e diversamente abili		

Fig. 2. Ambiti della Telemedicina. (Legenda: Classificazione dei servizi: B2B: individua la relazione tra medici; B2B2C: individua la relazione tra un medico e un paziente mediata attraverso un operatore sanitario; B2C: individua la relazione tra medico e paziente). Fonte: Ministero della Salute: Telemedicina, Linee di indirizzo nazionali.

è centrale e costituisce l'applicazione del principio di eguaglianza, con impegno alla "rimozione degli ostacoli" dati da oggettivi svantaggi situazionali. Sovrappollamento delle carceri, disagio psicologico, stili di vita scorretti, impongono un'accelerazione sull'assistenza sociosanitaria, innovando metodologie e terapie mediche verso una "sanità digitale" e una medicina in rete.

2. *Esperienza Digitale ASL Roma 2: L'Ospedale Virtuale, un modello innovativo di presa in carico del paziente.* In ASL Roma 2 il primo Ospedale Virtuale con 80 pazienti ricoverati a domicilio. Operativo dall'autunno del 2021, cura pazienti acuti e post-acuti che, non necessitando di costante e continuativo supporto medico "in presenza", vengono ricoverati a casa e telemonitorati con rilevazione dei parametri vitali, televisite, teleconsulto e, ove richiesto, esecuzione di esami di laboratorio o diagnostica strumentale a domicilio. Ciò significa "virtualizzare" il ricovero, mantenendo il controllo costante dei parametri vitali del paziente e attivando una vera e propria "collaborazione clinica remota" tra il MMG, gli infermieri territoriali, la farmacia territoriale e il caregiver. Il fine è prevenire eventuali riacutizzazioni post-dimissione e re-ospedalizzazioni; inoltre consente una riduzione della pressione sui tempi di ricovero e una maggiore disponibilità giornaliera di posti letto nei Dipartimenti di Emergenza/Urgenza.

3. *Esperienza Digitale del Gemelli Digital Medicine & Health (GDMH) Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli.* Obiettivo è la co-creazione e il co-sviluppo di soluzioni di medicina digitale con aziende partner, adoperando un processo di cross-fertilizzazione che ha come fine ultimo la generazione di una rete di valore, lo scambio di idee, strumenti e sapere tecnologico e la co-creazione di prodotti di medicina digitale pronti per essere immessi nel mercato.

4. *AUSL Ferrara: Sanità a Ferrara: innovazione digitale in Medicina.* Il piano punta a: definire

una presa in carico multi-disciplinare e professionale; promuovere un'assistenza di prossimità con rapporto "one to one" tra operatore e paziente; rinforzare sia il sistema ospedaliero sia quello territoriale, migliorando l'integrazione tra professionisti e la ricerca; monitorare il rispetto degli obiettivi e i risultati conseguiti.

5. *Esperienza Digitale dell'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza: Patient Journey per rendere inclusivo il follow-up dei pazienti cronici in televisita.* L'obiettivo è favorire la loro inclusione digitale attraverso la creazione di un *Patient Journey* efficace e coinvolgente basato su tre *touch point*: Web App che rende disponibili in modo semplice e intuitivo i servizi digitali di accesso al percorso di *follow-up* – prenotazione, registrazione e pagamento delle impegnative mediche, ritiro di referti, immagini e prescrizioni mediche, televisita, *upload* della documentazione clinica richiesta dal medico; sistema di messaggistica automatica via SMS ed email; servizio di facilitazione digitale – sportello informativo, accoglienza digitale, assistenza e supporto tecnico – erogato tramite un *Contact Center* dedicato, con la funzione di accompagnare i pazienti in tutte le fasi della loro esperienza online.

6. *Esperienza Digitale dell'Ospedale Ceccarini di Riccione: Ambulatorio di Follow up dei pazienti fragili e multipatologici.* Il progetto nasce dall'esigenza di mettere la multidisciplinarietà e l'innovazione organizzativo digitale al servizio dei più fragili allo scopo di avvicinarli al medico ed allontanarli da eventuali ulteriori ricoveri (circa 50% nei primi 12 mesi post dimissione). L'assenza di integrazione e trasversalità organizzativo-gestionale sono fattori che da un lato minano la bontà del percorso con ricadute sull'esito e dall'altro generano costi, sia diretti per prestazioni ripetute ed assenza di standardizzazione, che indiretti dovuti a re-ospedalizzazioni ed accessi impropri al Pronto Soccorso. Il progetto è finalizzato alla standardizzazione di un modello virtuoso di presa in carico del

paziente polipatologico mediante la creazione di uno spazio “ibrido”:

- Fisico, un ambulatorio di follow-up con lo scopo di continuare la presa in carico dopo la dimissione di pazienti con caratteristiche di fragilità a rischio di riospedalizzazione.
- Digitale, dedicato al teleconsulto e al confronto multispecialistico.

Paziente esperto in tecnologie digitali per la salute (Corso Unitelma-Sapienza)

Lo sviluppo delle Tecnologie Digitali per la Salute deve essere indirizzato a soddisfare i reali bisogni della persona con malattia, il paziente. Questo obiettivo richiede la partecipazione ed il coinvolgimento della persona stessa fin dalle fasi iniziali di progettazione dei singoli dispositivi.

Questa collaborazione, che interessa sia il paziente che il suo caregiver, richiede la disponibilità di un paziente esperto nella tecnologia digitale, il quale presenta, accanto alla esperienza di malattia, anche uno specifico *expertise* (basato su conoscenza, esperienza, competenza) relativo alle modalità di ricerca, sviluppo e utilizzo delle tecnologie digitali per la salute.

Gran parte delle tecnologie per la salute sono state finora sviluppate senza un reale coinvolgimento del paziente, secondo approcci *top-down* definibili “tecno-centrici”. Il beneficiario ultimo, il paziente, è stato considerato come un “fattore umano”, in grado al massimo di fornire informazione sul bisogno e non tanto un vero e proprio partner nel processo di ricerca e progettazione.

Tecnologie digitali e anziani. Una relazione possibile?

Sono tutti concordi nel ritenere assolutamente insufficienti i servizi e le strutture per anziani soli. *HelpAge International* (organizzazione che certifica la qualità della vita degli anziani nel mondo) ci dice che l'Italia è al penultimo posto in Europa nell'erogazione di servizi a disposizione della popolazione anziana. Secondo AUSER l'Adi (Assistenza

domiciliare integrata) esiste solo nel 40% dei Comuni. L'ISTAT riferisce che le risorse per gli anziani diminuiscono, dal 25% del 2003 al 17% del 2016, e ciò avviene anche se il numero di anziani continua ad aumentare. Oggi in Italia sono 3,8 milioni gli over 70 che vivono soli e di questi oltre la metà ha superato gli 85 anni.

La solitudine è patogena. Numerosi dati epidemiologici sostengono che “la solitudine è associata ad una riduzione della durata della vita” simile a quella provocata dal fumare 15 sigarette al giorno e superiore a quella associata all'obesità. La solitudine è legata ad un aumento del 29% e del 32% del rischio di malattia coronarica o un ictus, eventi che incidono oltre che sulla durata anche sulla qualità della vita. Le persone sole si curano poco di sé stesse. Nessuno si occuperà di indurre chi è solo a sottomettersi a controlli clinici, ed il singolo non sentirà alcuna spinta in tal senso.

La solitudine è associata con i meccanismi che portano alla demenza. È stato dimostrato un elevato carico di beta-amiloide nel cervello, sostanza che è il marker più noto della malattia di Alzheimer. Non si conoscono le possibili tappe della correlazione tra solitudine e deposito di beta-amiloide; vi è la possibilità che la solitudine non sia solo un fattore di rischio, ma anche un marker precoce di demenza.

I vissuti di solitudine possono segnalare uno stato prodromico di demenza; quando la persona percepisce la propria inadeguatezza nei rapporti sociali e con la famiglia tende a chiudersi e ad allontanarsi dagli altri.

I social robot. La robotica di assistenza ha il suo potenziale valore nel migliorare la qualità della vita di ampie fasce di popolazione e di fornire un ausilio ed un supporto alla cura e alla prevenzione attraverso l'interazione socio emotiva. Esistono soluzioni economiche, con *app* sul telefono, che incoraggiano l'aderenza terapeutica, ma spesso i pazienti si disimpegnano. I robot di assistenza sociale, possono migliorare la compliance rispetto ad altri dispositivi e alla Telemedicina.

I robot *socialmente interattivi* (SAR) devono presentare le seguenti caratteristiche “umane”:

- stabilire e mantenere relazioni sociali;
- apprendere lo sviluppo di competenze sociali ed imparare modelli;
- utilizzare segnali “natural”, come i gesti e lo sguardo;
- esprimere emozioni e riuscire a percepirle;
- comunicare con un dialogo di alto livello;
- esprimere una propria personalità ed un carattere distintivo.

Gli anziani vogliono vivere il più a lungo possibile nel proprio ambiente. Il CESE (Comitato Economico e Sociale Europeo) afferma che invecchiare dignitosamente dovrebbe essere un diritto fondamentale. Per il CESE è importante che le loro preferenze vengano rispettate, chiedendo anche un uso migliore delle tecnologie digitali come la Telemedicina, i sensori, le cartelle cliniche elettroniche e la domotica ed una maggiore attenzione alle politiche immobiliari e urbanistiche. Ciò potrebbe avvenire tramite osservatori nazionali e regionali sull'invecchiamento collegati ad una piattaforma europea di coordinamento.

Tecnologia digitale e anziani. Un lento innamoramento?

In Italia nel 2021, tra gli individui di 16-74 anni, meno del 50% ha dichiarato di avere competenze digitali di base. I più giovani (20-24 anni) nel 61,7% dei casi, mentre tra gli over 65 solo il 17,7%. Considerando il titolo di studio posseduto, dichiara di avere competenze digitali il 75,9% di chi ha una laurea, il 53,8 di chi ha diploma secondario, il 21,9% di chi ha un titolo di studio più basso. I maschi sono più numerosi delle femmine, ma solo nelle fasce di età più anziane.

Consideriamo anche che in Italia un terzo delle famiglie non possiede né un computer né un tablet, in particolare il 14,3% delle famiglie con almeno un minore e il 65,4% delle famiglie con over 65. Sempre secondo ISTAT il Lazio sembrerebbe la regione con maggiori competenze digitali (52,9%) e la

Calabria la regione con minori competenze (33,8%).

Nel rapporto tra Telemedicina e popolazione anziana si devono intramettere tutti gli attori del percorso di cura, dai professionisti della salute ai caregiver, al fine di facilitare la comunicazione tra anziano e strumentazione digitale: app, device di monitoraggio, piattaforma di Telemedicina. Questo soprattutto nelle situazioni in cui l'impairment fisico e cognitivo dell'anziano rappresenti un ostacolo all'utilizzo della tecnologia o durante la fase di alfabetizzazione digitale dell'anziano stesso. I professionisti sanitari devono conoscere la realtà socio-assistenziale del cittadino (anche non anziano) a cui offrono il servizio di Telemedicina e coinvolgere le figure familiari che possono facilitare l'intero processo di cura. Numerosi studi e ricerche rappresentano una situazione in cui l'anziano riceve aiuto prevalentemente dalla famiglia.

In conclusione, la tecnologia potrà essere un aiuto rilevante e concreto per efficientare il sistema sanitario e ridurre i costi, combinando soluzioni di intelligenza umana e artificiale per ottenere i migliori *outcome*.

Occorrono investimenti e una collaborazione di tutti i *player* verso una implementazione pratica dei sistemi digitali che permetta di utilizzare queste nuove tecnologie intorno al paziente con l'unico obiettivo di migliorare il suo *outcome* clinico.

Per tenere vivo e in buona salute il rapporto tra Telemedicina e anziani non basta focalizzarsi sulla scelta dello strumento digitale, ma serve ripensare all'intero processo di cura, a partire dalla formazione di tutti gli attori coinvolti. In attesa che invecchino i nativi digitali, la Telemedicina per diffondersi e rappresentare un reale ed efficace strumento di cura deve essere proposta da personale sanitario formato ad accompagnare l'anziano al digitale.

Ma....il personale sanitario in Italia è anch'esso non nativo digitale! La fatica e

l'opportunità di crescere nella conoscenza e nell'acquisizione di nuove competenze interessa tutti; e solo se tale crescita è comune porterà benefici alla popolazione, nativa e non nativa digitale.

Se tra tecnologie digitali e anziani non vi sarà rispetto reciproco, accoglienza dei bisogni e condivisione degli obiettivi, sarà difficile scrivere un lieto fine. Come diceva Umberto Veronesi, "Per curare qualcuno bisogna sapere chi è, che cosa pensa, che progetti ha, per cosa gioisce e per cosa soffre".

Perché il futuro è One-Health?

La salute degli esseri umani, degli animali e degli ecosistemi è strettamente interconnessa. Nel mondo, su dieci malattie infettive emergenti nelle persone 6 arrivano da animali, sia domestici sia selvatici. Negli ultimi 30 anni oltre 30 nuovi patogeni per l'uomo sono stati identificati, e il 75% ha avuto origine dagli animali.

L'interconnessione tra animali e uomo è sempre più frequente in quanto la popolazione umana cresce e si espande, antropizzando nuove aree, vivendo a contatto sempre più ravvicinato con gli animali. Il cambiamento climatico e il consumo del suolo alimentano la diffusione di malattie

zoonotiche e malattie trasmesse da vettori (organismi viventi come zanzare, zecche, pulci). Gli spostamenti e gli scambi globali facilitano la diffusione rapida delle malattie su scala planetaria.

L'OMS spiega che "questa connessione fra persone, animali e ambiente, e propone un approccio integrato per affrontare in modo olistico le minacce per la salute".

L'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile è un programma d'azione per le persone, il pianeta e la prosperità. Sottoscritta il 25 settembre 2015 dai governi dei 193 Paesi membri delle Nazioni Unite, e approvata dall'Assemblea Generale dell'ONU, l'Agenda è costituita da 17 Obiettivi per lo Sviluppo Sostenibile (*Sustainable Development Goals, SDGs*) inquadrati all'interno di un programma d'azione più vasto costituito da 169 target o traguardi, ad essi associati, da raggiungere in ambito ambientale, economico, sociale e istituzionale entro il 2030 (Fig. 3).

Un approccio responsabile per "una sola salute" in tutte le politiche dove la sanità non può più essere l'unico settore trainante e dove la valutazione dei "rischi" diventa la base per le progettualità.



Fig. 3. I "17 Obiettivi per lo sviluppo sostenibile" proposti da OMS.

Lo sviluppo di un approccio “*One Health*” per la governance sottintende la definizione di una rete complessa che lega la salute degli animali domestici, della fauna selvatica e degli ecosistemi alla salute delle nostre comunità. Il nuovo approccio con modelli organizzativi che si basano su un’ottica di multidisciplinarietà ed intersettorialità (in ambito aziendale - interaziendale - intersettoriale con forti connessioni con i settori produttivi e della tutela dell’ambiente).

Tutti i soggetti coinvolti devono avere l’obiettivo prioritario di affrontare i rischi potenziali o già esistenti che hanno origine dall’interfaccia tra ambiente-animali-ecosistemi, anche grazie allo sviluppo di strategie di *empowerment* e *capacity building*.

In tale ottica “*One Health*” diventa quindi indispensabile una collaborazione interprofessionale per l’identificazione dei rischi per la salute umana, supportata dalla condivisione di attività ed informazioni tra medici veterinari, medici umani ed esperti ambientali.

Dobbiamo ridisegnare il Sistema Socio Sanitario che deve garantire la massima flessibilità dei servizi in aderenza al reale “bisogno di salute” della persona.

È indispensabile programmare e progettare in termini di rete coordinata e integrata tra le diverse strutture e attività presenti nel Territorio e gli Ospedali, i quali se isolati tra di loro e separati dal territorio che li circonda non possono rappresentare l’unica risposta ai nuovi bisogni imposti dall’evoluzione demografica ed epidemiologica, secondo il principio della “Salute in tutte le Politiche” riconoscendo la salute quale processo complesso e dinamico che implica interdipendenza tra fattori e determinanti personali, socioeconomici e ambientali.

È necessario rispettare il principio basilare della salute pubblica: rispondere con tempestività ai bisogni della popolazione, sia in caso di un’emergenza infettiva, sia per

garantire interventi di prevenzione e affrontare le sfide della promozione della salute, della diagnosi precoce e della presa in carico integrata della cronicità.

I programmi coordinati nell’interazione UOMO-ANIMALE-ECOSISTEMI (approccio *One health*) richiedono l’attuazione di politiche adeguate ed il potenziamento dei Dipartimenti di Prevenzione che svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo e nell’attuazione di programmi idonei per la gestione dei rischi per la salute ed il benessere globale.

Alla fine dopo 40 anni stiamo ancora parlando in integrazione Ospedale e Territorio e di potenziamento della prevenzione...ma dove stiamo andando realmente?

Siamo ancora lontani da una programmazione “integrata” nel rapporto bisogno complessivo di salute e offerta dei servizi; vediamo che molte Regioni elaborano ancora il Piano Sanitario, il Piano Sociale, i vari Piani in modo separato! Le Regioni nel predisporre i propri Piani Sanitari Regionali dovrebbero coinvolgere gli Enti Locali ai vari livelli, le organizzazioni sindacali e le altre forme associative, ognuno per le proprie competenze ma con un unico fine: l’integrazione.

Il deficit del sistema Sanitario non aiuta: la riorganizzazione e il potenziamento dei servizi rimangono un processo complesso e troppo frammentato negli argomenti trattati. Il sotto finanziamento strutturale del fondo sanitario nazionale, criteri di ponderazione e di riparto dei finanziamenti pubblici, sistemi tariffari sono temi aperti nel dibattito istituzionale in sede di Conferenza Stato-Regioni.

Il fabbisogno finanziario del SSN e suoi livelli reali di finanziamento determinano le criticità da affrontare. Le maggiori difficoltà sono identificabili in:

- scarsa chiarezza nella definizione e configurazione, nel nuovo contesto

- connesso all'avvio della “*devolution*”, del ruolo dei poteri centrali;
- tensioni conseguenti tra Parlamento, Conferenza Stato-Regioni e Conferenza Stato-Città con nodi di attribuzioni e di ruoli non ancora risolti in modo condiviso;
 - il perdurare di vecchie e nuove forme di centralismo da parte del Governo e delle Regioni;
 - le diversità strutturali e di P.I.L. nelle diverse Regioni del Paese che determinano criticità difforni da governare.

Alla fine siamo in una tempesta perfetta e ci sentiamo tutti comparse del film “*don't look-up*”!

In conclusione, è evidente che il contesto italiano è ancora lontano dall'implementazione di politiche “*One Health*” al di là di alcune considerazioni formali e di contesto di impianto istituzionale.

Lo stesso PNRR, se non viene coerentemente gestito nel rispetto della sua visione originaria, non può da solo risolvere le difficoltà attuali del nostro sistema sanitario. Si tratta di lavorare per l'Integrazione delle competenze istituzionali (Ministeri afferenti) e a cascata di quelle regionali e locali. I limiti di manovrabilità economico finanziaria riducono i margini di operatività per politiche integrate di “salute”.

“*One Health*” è stato posto al centro della visione del PNRR. Coerentemente dovremo tenerne conto della realtà e finalizzare tutte le politiche connesse al tema salute in una ottica di loro “integrazione”. Questo dovrebbe vedere un forte coordinamento istituzionale sia a livello nazionale che regionale, che potrebbe essere possibile solo con una unità di intenti a livello politico. La diaspora politica delle Giunte Regionali e i diversi modelli di SSR non aiutano in questa prospettiva.

Ma è comunque giusto diventare protagonisti e insieme cercare di cambiare!

BIBLIOGRAFIA e SITOGRAFIA

Dell'Anno I, Piccinni C, Dondi L, Martini N. Politerapia e multimorbilità, crescita costante. Panorama della Sanità 2 maggio 2023. [panoramasanita.it/2023/05/02/politerapia-e-multimorbilita-crescita-costante/](https://www.panoramasanita.it/2023/05/02/politerapia-e-multimorbilita-crescita-costante/).

EUROSTAT. Statistic explained. Population projections in the EU. <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?oldid=497115>.

Governo della Repubblica Italiana. Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR). 2021.

Health City Institute. Manifesto. La salute nelle città: bene comune. <https://healthcityinstitute.com/wp-content/uploads/2020/05/pb5.pdf>.

Healthware Group. Digital Health Italia. <https://digitalhealthitalia.com/>.

ISTAT. Indicatori demografici. Anno 2022. <https://www.istat.it/it/files/2023/04/indicatori-anno-2022.pdf>.

ISTAT. Rapporto BES 2022: il benessere equo e sostenibile in Italia. Salute. Pgg. 51-74. <https://www.istat.it/it/files/2023/04/1.pdf>.

Italialongeva. La mappa della fragilità in Italia. Gradiente geografico e determinanti sociodemografici. Indagine 2022. <https://www.italialongeva.it/2022/07/23/indagine-2022/>.

Ministero della Salute. Telemedicina. Linee di indirizzo nazionali, Intesa Stato-Regioni 20/2/2014.

OECD/European Union (2022), Health at a Glance: Europe 2022: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/507433b0-en>.

Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane. Rapporto Osservasalute 2021. <https://osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2021>.

Panorama della Sanità. In un manifesto il decalogo per attuare il modello della health city. <https://www.panoramasanita.it/2023/03/14/in-un-manifesto-il-decalogo-per-attuare-il-modello-della-health-city/>.

Rocca P. Telemedicina e anziani: l'inizio di una storia di amore? I luoghi della cura online 2023; 1.

W.H.O. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP) Annual Report 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/one-health-high-level-expert-panel-annual-report2021>.

*Simposio organizzato in collaborazione con l'Associazione "Donne Protagoniste in Sanità" con il Patrocinio di: Regione Lazio, ASL Roma 4, A.O.U. Sant'Andrea - Roma, ASL Viterbo, Fondazione GIMBE, Fondazione "San Camillo-Forlanini", Sapienza Università di Roma.

Condotto da Nino Cartabellotta, Presidente Fondazione GIMBE. Mini talk con la partecipazione di: Donatella Caserta (Direttore UOC Ginecologia, A.O.U. Sant'Andrea), Anna De Santi (Dipartimento Neuroscienze Sociali, I.S.S.), Cristina

Matranga (Direttore Generale ASL Roma 4), Luca Poleggi (Ufficio Stampa ASL VT), Pierluigi Spada (giornalista RAI), Antonella Urso (Direzione Reg. Lazio Salute e Integrazione Sociosanitaria).

Dott.ssa Laura Gasbarrone, Presidente dell'Accademia Lancisiana; Donne Protagoniste in Sanità.

Dott.ssa Mirella Tronci, Consigliere Fondazione San Camillo-Forlanini; Donne Protagoniste in Sanità.

Dott.ssa Daniela Donetti, Direttore Generale A.O.U. Sant'Andrea; Coordinatore per il Lazio di Donne Protagoniste in Sanità.

Per la corrispondenza:
gasbarronelaura@gmail.com

Simposio

9 maggio 2023

Ossigeno-ozonoterapia e antibiotico-resistenza

Moderatore: Riccardo Barchetta

Antibiotico-resistenza: meccanismi, epidemiologia, strategie*

P. Noto

*Testo non pervenuto

Dott. Pasquale Noto, Infettivologo, INMI
"Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma

Ruolo dell'Ossigeno-ozonoterapia nel trattamento delle infezioni e nella antibiotico-resistenza

S. R. David

Lo spettro di impiego della Ossigeno-ozonoterapia, abbraccia, date le sue capacità battericide, fungicide, virucide un ampio gruppo di malattie infettive acute e recidivanti: mononucleosi, infezioni erpetiche, Candidosi muco cutanea, epatiti virali, malattie batteriche, SarsCov2 -19, infezioni cutanee, ulcere, infezioni dell'apparato digerente, infezioni dei tessuti molli (ascessi), infezioni dell'apparato genito-urinario (prostatiti, cistiti, uretriti).

In tutte queste infezioni acute e/o recidivanti si è dimostrata l'efficacia ed innocuità della terapia con Ossigeno-Ozono, tanto somministrato per via generale (GAE e PAE), tanto somministrato localmente¹⁻⁴.

Gli antibiotici costituiscono un vasto gruppo di farmaci di origine biologica, utilizzati per trattare le infezioni dovute ad agenti patogeni microbici (o batteri), inibendone lo sviluppo e la crescita.

La prima grande scoperta di una sostanza impiegata a tale scopo risale al 1929, quando Alexander Fleming scoprì la penicillina, sostanza originata e diffusa da un fungo (il *Penicillium notatum*) e in grado di inibire lo sviluppo di numerose specie di batteri, anche se soltanto dal 1940 essa trovò impiego in campo terapeutico. Gli antibiotici sono stati ricavati per anni da muffe e funghi, ma oggi vengono ottenuti anche per sintesi chimica.

In base alla loro capacità di operare nei confronti dei microrganismi sono detti:

- *Batteriostatici*: quando ne bloccano solo la crescita senza ucciderli;

- *Battericidi*: quando uccidono i batteri diminuendo così il numero di microrganismi vivi.

In base al numero di specie sulle quali agisce l'antibiotico, la suddivisione è la seguente:

- *Ampio spettro*: agiscono su numerose specie di batteri e quindi utili in molte infezioni. Questi antibiotici possono però alterare in modo rilevante la flora batterica dell'organismo, specialmente quella intestinale;
- *Spettro ristretto*: sono più selettivi in quanto agiscono solo su un microrganismo o comunque su un numero ristretto di infezioni.

Meccanismi di azione degli antibiotici

1. Inibizione della sintesi della parete cellulare
2. Apertura della membrana plasmatica
3. Inibizione della sintesi proteica
4. Inibizione della sintesi degli acidi nucleici
5. Inibizione della sintesi dei metaboliti essenziali

Antibiotico-resistenza (AR) definizione

La resistenza agli antimicrobici è la capacità di un microrganismo di resistere all'azione di un antibiotico. Quando ciò è dovuto alla natura del microrganismo stesso questa si chiama resistenza intrinseca.

In tal caso il microrganismo in questione non è mai stato sensibile a un particolare antimicrobico. In altri casi, ceppi batterici che in precedenza erano sensibili a un particolare antibiotico sviluppano resistenza nei sui confronti⁵.

Si tratta della cosiddetta resistenza acquisita, e questo è il problema..... (Fig. 1).

Secondo i dati della sorveglianza nazionale dell'antibiotico-resistenza coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (AR-ISS), nel 2018 in Italia le percentuali di resistenza alle principali classi di antibiotici per i 7 patogeni sotto sorveglianza (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter species) si mantengono più alte rispetto alla media europea. In generale, tuttavia, si è osservato un trend in calo rispetto agli anni precedenti. In particolare:

- le percentuali di resistenza alle cefalosporine di terza generazione (29%) e ai fluorochinoloni (42%) in Escherichia coli si sono confermate molto maggiori rispetto alla media europea, anche se in leggero calo rispetto agli ultimi anni;
- si è osservata una diminuzione significativa nella percentuale di isolati di Klebsiella pneumoniae resistenti ai carbapenemi, che sono passati dal 37% nel 2016 al 30% nel 2018, mentre per E. coli

anche se il valore si è confermato molto basso (0,6%) è risultato in leggero aumento rispetto agli anni precedenti;

- la resistenza ai carbapenemi è risultata comune, anche se in diminuzione, nelle specie Pseudomonas aeruginosa (16%) e Acinetobacter (82%)⁶⁻⁸.

Il circuito vizioso antiecologico degli antibiotici oggi

“Se pensate che la chiave per sconfiggere la resistenza agli antibiotici sia solo in quello che i medici prescrivono meno o nel fatto che gli scienziati trovino alternative a farmaci diffusissimi, probabilmente vi sbagliate. Le soluzioni potrebbero andare ben oltre la Medicina e riguardare la gestione dei fiumi e dei suoli”. Secondo Horizon, il magazine scientifico dell'UE, “Questa è l'opinione degli scienziati che nell'ultimo decennio hanno scoperto quantità inquietanti di antibiotici e batteri resistenti agli antibiotici nei fiumi e nelle acque reflue. Ora stanno sviluppando tecniche per quantificare i pericoli contenuti in ogni particolare specchio d'acqua – e sperano che questo possa innescare l'azione dei politici” (Fig. 2).

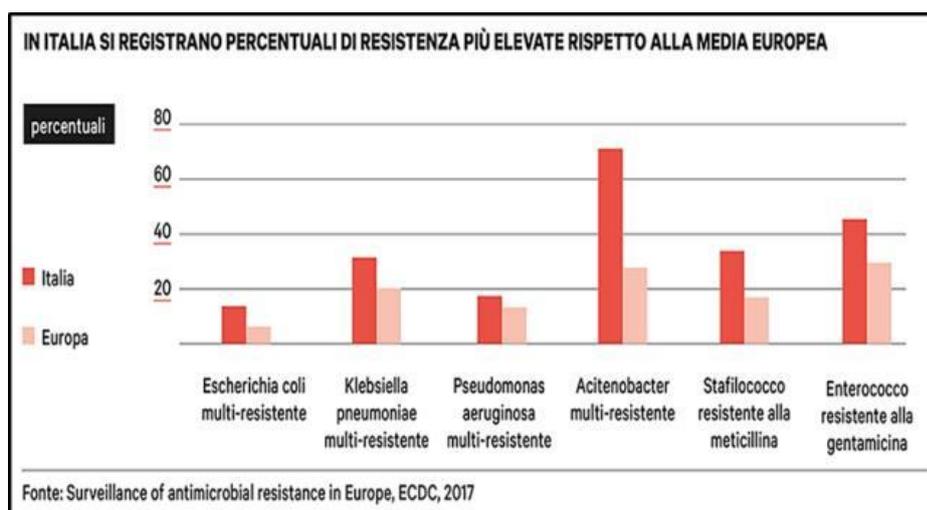


Fig. 1. I batteri antibiotico-resistenti più isolati in Italia ed Europa.

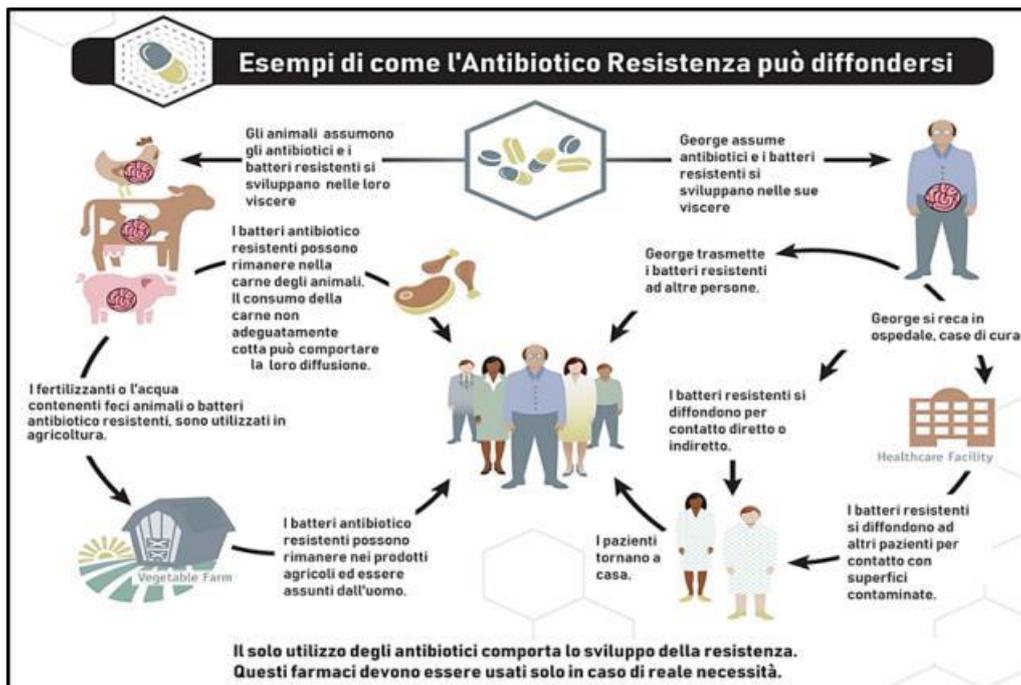


Fig. 2. Diffusione del fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Ozono perché

I motivi per cui questa molecola presenta utilità terapeutica sono legati ai suoi effetti biologici sull'uomo⁹. Tali effetti sono:

- *metabolici*: accelerazione del metabolismo basale grazie all'attivazione della glicolisi con aumentata produzione cellulare di ATP;
- *eritrocitari*: aumento nel globulo rosso della concentrazione di 2,3-difosfoglicerato e conseguente maggiore tendenza a cedere l'ossigeno trasportato nei tessuti periferici;
- *battericidi, fungicidi, virustatici*: ad alte concentrazioni in applicazioni locali (ulcere, ferite...); un potenziamento delle difese immunitarie se somministrato per via sistemica grazie all'aumento della fagocitosi e della produzione di citochine (IL-8, IFN- γ , TNF- α);
- *anti-infiammatori*: stimolazione della produzione di citochine anti-infiammatorie (IL10, TGF β) inibizione della produzione di interleuchine pro-infiammatorie (IL1, IL6, TNF);
- *anti-ossidanti*: aumentata espressione dei geni che codificano enzimi antiossidanti sia

intra che extra cellulari (GSH-Px, GSH-Tr, SOD, catalasi....).

I diversi batteri mostrano una sensibilità variabile all'ozono:

- i Gram-negativi sono meno sensibili dei Gram-positivi;
- la resistenza all'ozono è maggiore nei batteri Gram-positivi sporigeni o asporigeni ed è nota la maggiore resistenza dei batteri sporigeni.

La facile eliminazione dei batteri Gram negativi è dovuta al fatto che lo strato di peptidoglicano che compone la parete batterica di batteri Gram neg è spesso da $\frac{1}{2}$ ad $\frac{1}{10}$ della parete dei batteri Gram-positivi.

I batteri sporigeni si dimostrano più resistenti dei non sporigeni¹⁰.

Poiché il meccanismo con cui agisce l'ozono è la perossidazione lipidica, la causa della differente sensibilità sarebbe imputabile alla differente composizione lipidica della parete batterica¹⁰⁻¹⁴ (Fig. 3).

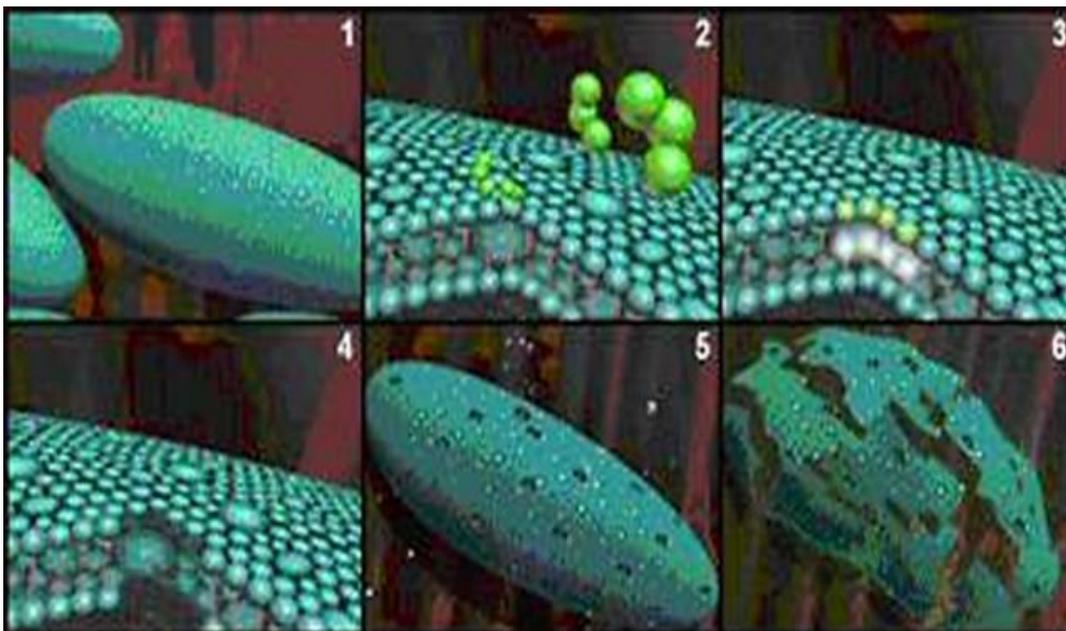


Fig. 3. Meccanismo di batteriolisi da Ozono.

Potere ossidante degli antimicrobici

Fluoro	2,87	Idrossiradiale (OH)	2,86
Ione persolfato (S ₂ O ₈ ²⁻)	2,60	Ossigeno atomico (O)	2,42
Ozono (O ₃)	2,07	Perossido di idrogeno (H ₂ O ₂)	1,78
Cloro (Cl)	1,36	Diossido di cloro (ClO ₂)	1,27
Molecola di ossigeno (O ₂)	1		

L'ozono, infatti, decomponendosi rapidamente in fase acquosa può dare origine ad una serie di specie reattive dell'ossigeno (ROS), quali l'anione radicale superossido (O₂⁻), il radicale idrossilico (HO) ed il perossido di idrogeno (H₂O₂), che causano alterazioni della struttura e funzione delle macromolecole biologiche.

Inoltre, la sua capacità di ossidare gli amminoacidi altera irreversibilmente la struttura e la funzione delle proteine. Gli amminoacidi più sensibili all'azione dei radicali liberi sono prolina, istidina, quelli contenenti gruppi tiolici (cisteina e metionina) e gruppi aromatici (fenilalanina, tirosina, triptofano).

Come è noto l'azione antibatterica dell'ossigenoterapia si rivela di fondamentale

importanza nel trattamento delle ulcere (in particolare quelle diabetiche) dove le infezioni lievi e superficiali sono generalmente causate da cocci gram-positivi come *Staphylococcus aureus*, streptococchi di gruppo B e D e streptococchi viridanti, mentre le infezioni più profonde, sono quasi sempre polimicrobiche e vengono causate da batteri anaerobi (soprattutto *Bacteroides* spp e *Peptostreptococcus* spp) e da bacilli gram-negativi, quali *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp e *Proteus* spp.

Nel trattamento della disbiosi intestinale e delle gastriti da *Helicobacter pylori* si rivelano, poi, efficaci le insufflazioni rettali di acqua iperozonizzata, evitando così l'uso di antibiotici.

A differenza degli altri disinfettanti chimici naturali o di sintesi e dei biocidi, l'ozono per effetto della sua forma completamente naturale di semplice composizione e, dell'elevato potere di ossidazione diretta, non introduce alcun tipo di meccanismo che permetta, ai vari agenti patogeni, di creare una qualsiasi forma d'immunità verso di esso, candidandosi quindi a tutti gli effetti, come perfetto.

Azione dell'O3 sui virus

L'ozono, a basse concentrazioni, distrugge i virus, diffondendosi attraverso il loro rivestimento proteico, nel nucleo e nell'acido nucleico, dove poi danneggia l'RNA virale. A concentrazioni più elevate, l'ozono distrugge il guscio proteico esterno del virus, ad un tal livello che, le strutture del DNA o dell'RNA, vengono distrutte.

BIBLIOGRAFIA

1. David RS, D'Alterio R. Efficacia della Ossigeno-Ozono terapia nel trattamento dell'Herpes Zoster recidivante: Descrizione di 4 casi. Ozono Clinic. Roma 2019. <http://www.gis.care/ozono-clinic/>.
2. Huang J1, Huang J1, Xiang Y1, Gao L1, Pan Y1, Lu J1. Topical ozone therapy: An innovative solution to patients with herpes zoster. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2018; 43: 168-72.
3. Bassi P, Sbrascini S, Mattassi R, D'Angelo F, Franchina A. L'ozono nel trattamento dell'herpes zoster. [Ozone in the treatment of herpes zoster]. Riv Neurobiol 1982; 28: 328-33.
4. David RS, D'Alterio R. Impiego dell'Ossigeno-ozonoterapia nel trattamento della Iperproliferazione Prostatica Benigna. Ozono Clinic. Roma 2016. <http://www.gis.care/ozono-clinic/>.
5. Karpukhin IV, Li AA, Korzhachkina NB, Kiatkin VA. [Physical factors for the treatment of patients with chronic bacterial prostatitis]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2011; 1: 39-43.
6. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. Int Immunopharmacol 2021; 92: 107307.
7. Rasi G. L'impiego degli antibiotici in Italia e in Europa. Consumi e modalità. AIFA 2008. https://www.aifa.gov.it/documents/20142/648668/rel_consumo_111108.pdf.
8. ECDC. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
9. Franzini M. Ruolo dell'Ossigeno Ozono Terapia nelle infezioni antibiotico-resistenti. Audizione alla Commissione XII Affari Sociali Camera dei Deputati, 2019. https://www.mediamover.it/upload/8965210404_5C4AA328CA2314FA49FFC207B5AEC9C0_PROF_FRANZINI_COMM_XII_LUGLIO_2019.pdf.
10. Kim BM, Schultz LW, Raines RT. Variants of ribonuclease inhibitor that resist oxidation. Protein Science 1999; 8: 430-4.
11. Wentworth P Jr, McDunn JE, Wentworth AD, et al. Evidence for antibody-catalyzed ozone formation in bacterial killing and inflammation. Science 2002; 298: 2195-9.
12. Nieva J, Wentworth P Jr. The antibody-catalyzed water oxidation pathway - a new chemical arm to immune defense? Trends Biochem Sci 2004; 29: 274-8.
13. Kettle AJ, Clark BM, Winterbourn CC. Superoxide converts indigo carmine to isatin sulfonic acid: implications for the hypothesis that neutrophils produce ozone. J Biol Chem 2004; 279: 18521-5.
14. Wentworth P Jr, Wentworth AD, Zhu X, et al. Evidence for the production of trioxigen species during antibody-catalyzed chemical modification of antigens. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100: 1490-3.

Prof. Salvatore Roberto David, membro Consiglio Direttivo Società Italiana Ossigeno-Ozonoterapia

Per la corrispondenza:
robertodavid@libero.it

Artificial Intelligence Applications in Oncology

L. Gariazzo*, F. Gatti*, C. Garufi**

The integration of artificial intelligence (AI) into everyday life has become an increasingly significant topic, presenting both promising advancements and potential drawbacks. AI has seamlessly integrated into our lives, as evidenced by voice assistants like Siri and Alexa. This article focuses on the concerning aspects of AI applications, particularly in the field of medicine, with a focus on oncology.

The term "artificial intelligence" originated around the mid-1950s and is defined by two characteristics: the ability to act humanly, like human beings, and the ability to act rationally. The first example of artificial intelligence is attributed to Alan Turing, renowned for the movie "The Imitation Game," which depicts the Enigma machine used by the Allies to decipher encrypted German messages during World War II.

Artificial Intelligence refers to the field of computer science and engineering that aims to create and develop systems, algorithms, and technologies capable of performing tasks that typically require human intelligence. These tasks encompass a wide range of cognitive functions, including reasoning, problem-solving, learning, perception, understanding natural language, and adapting to changing environments. AI systems often rely on techniques such as machine learning, neural networks, and pattern recognition to simulate and replicate human-like decision-making processes.

There are two crucial aspects of artificial intelligence. The first one is external, where

we perceive intelligent behavior from the outside. The second one is much deeper, and this is perhaps the most significant aspect—the idea of a system that learns from data, acquires knowledge, and interprets it, progressively improving through internal circuits.

This year, the New England Journal of Medicine has dedicated articles and periodic issues specifically to artificial intelligence, underscoring its significance in the field. The reduction in the size of computer systems was associated with an increase in the speed of these devices. All of this has enabled science to perform calculations that were previously unthinkable, in a smaller space, and in a shorter amount of time, without the need for direct human involvement.

AI in General Practice

Artificial intelligence already plays a substantial role in public health and medicine, and its role is still evolving.

One example is its use in public health to identify outbreaks of infectious diseases, which can be calculated and detected by monitoring internet traffic or in hospital departments. The automatic interpretation of an electrocardiogram or a simple blood test also falls within the realm of artificial intelligence models that are still supervised by humans but represent excellent examples of its potential. These models can already lead to the identification of clinical trials simulated using artificial intelligence-controlled arms.

Furthermore, there is a wealth of data in Electronic Medical Records (EMR), which is

already accessible on our mobile devices and can be transmitted. Artificial intelligence can also be employed in budget planning for individual companies or units or, as already done in the United States, in predicting insurance plans for patients.

Future developments may include chatbots like GPT-4, where artificial intelligence can assist a doctor during patient interviews and medical history taking. The interaction between the doctor and the patient is recorded and converted by AI into a medical visit, generating a report in medical language based on the patient's reported symptoms.

Another possibility is to use ChatGPT-4 as a help in teaching within a clinical setting. The chatbot not only provides the correct answer but also offers an explanation for why the answer is correct.

Artificial intelligence is a vast realm of algorithms designed to solve specific problems. These algorithms have evolved over time, giving rise to Machine Learning, Neural Networks, Deep Neural Networks, and Deep Learning¹.

Machine Learning refers to a computer starting from experience, meaning a series of data, to respond to specific questions or tasks, which are assessed by performance indicators mentioned here. The performance of a particular task, measured through parameter P, improves with the number of experiences (E) related to some task class (T). The more data provided, the better the performance becomes². Generally, the model is quite simple. A training set comprises initial data, following a paradigm completely different from the past. In the past, we had a hypothesis validated through observation, leading to a conclusion.

The critical transition between Machine Learning and Deep Learning lies in the inclusion of layered networks, known as Neural Networks or Convolutional Neural Networks (CNNs). These networks

automatically re-analyze data, extract matrices, and uncover relationships between data points, enabling advanced analysis and accurate predictions.

This process is entirely inverted. It commences with a series of data, which are analyzed to various extents, and a theory is then formulated.

The pivotal step distinguishing Machine Learning from Deep Learning is the incorporation of these layered networks. They are referred to as Neural Networks, where the machine automatically reanalyzes the data and extracts matrices.

These systems are known as Convolutional Neural Networks. Thus, there is input of data, they are reanalyzed, reorganized, and spatially modified, providing a series of information ultimately leading to the final result.

All this internal component of the Neural Network is possible today due to significantly faster and more capable computer systems capable of analyzing this data and discovering relationships between data that we had not initially considered for analysis. Instances of Machine Learning can be found, for example, in protein configuration and spatial arrangement, with the precise identification of atoms in their correct positions, reaching up to 90%.

AI in Oncology

In the field of oncology, artificial intelligence has proven valuable in various areas, including cancer prevention, risk stratification, early diagnosis, assistive diagnosis, pathology, radiomics (the identification of specific radiological features for diagnosis), predictive outcomes, and teleoncology (remote cancer care)³.

1. AI – Assisted Diagnosis

AI can be used in radiomics to increase accuracy of lung cancer diagnosis from CT scans slides⁴.

A recently published study by Cheng et al., a PET-based radiomics machine learning model was employed to predict lymph node status in early-stage breast cancer. The AUC of the integrated model using radiomics models, clinicopathological data, ultrasound, physical examination, and lymph-PET as predictors was 0.94 (95% CI, 0.91-0.97, $p < 0.05$) in the training set ($n=203$) and 0.93 (95% CI, 0.88-0.99, $p < 0.05$) in the validation set ($n=87$), compared to 0.74 for lymph-PET in the training set or 0.765 for ultrasound in the validation set. In the N0 subgroup, the negative predictive value reached 96.88%, while in the N1 subgroup, the positive predictive value reached 92.73%. Cheng et al. demonstrated that the use of integrated models based on radiomics can improve the rates of true positives and true negatives for identifying clinical axillary lymph node status in early-stage breast cancer⁵.

2. AI – Identification of molecular profile from slides

Furthermore, Artificial Intelligence (AI) has progressed in predicting molecular status only based on tissue images, such as hematoxylin and eosin staining. One significant biological phenomenon considered is microsatellite instability, which affects DNA replication regulation, as observed in colorectal cancer (CRC) and Lynch Syndrome. Microsatellite instability, which disrupts DNA replication regulation, is observed in tumors like CRC, leading to mutations and base inversions during DNA replication. Four genes are involved in this process, which is crucial in the clinic, particularly in Lynch Syndrome—a genetically inherited condition associated with various cancers. Given that patients with Lynch Syndrome benefit from immunotherapy, its identification holds paramount importance in colorectal cancer patients.

AI's utility has been explored in molecular diagnostics to classify Microsatellite Stability (MMR) versus Microsatellite Instability (MSI), offering

valuable insights for patient prognosis and treatment decisions. Dutch researchers from the National Cancer Institute in Amsterdam published a 2022 study wherein they applied the Deep Smile model, employing deep learning techniques, to predict homologous recombination deficiency (HRD) and microsatellite instability (MSI) in CRC and breast cancer. Through validation and training tests, the researchers analyzed histological preparations and successfully predicted MSI, achieving AUROC values ranging from 77% to 87% in colon cancer patients. In breast cancer patients, Deep Smile improved HRD classification performance from an AUROC of 0.77 to 0.81⁶.

Ding et al. proposed graph neural networks for colon cancer, based on spatializing tumor tiles, to evaluate predicting cross-level molecular profiles of genetic mutations, copy number alterations, and functional protein expressions from whole-slide images. Through these deep learning systems, it is possible to spatially identify within the slide those patients who may exhibit alterations not only in DNA and RNA but also in the expression of individual proteins. Patients with PTEN inhibition typically experience a worse prognosis. In this study, the PTEN pathway, which is involved in signal transduction from epidermal growth factor receptors (EGFR), achieved an AUC of 0.86⁷.

3. AI – Prediction of response

Another intriguing aspect is the use of AI to identify patients who may respond to immunotherapy. The prognosis of patients with metastatic non-small cell lung cancer has improved in recent years with anti-PDL-1 treatments. In 2019, Mok et al. demonstrated that patients with a PD-L1 expression level above 50% responded better to immunotherapy than chemotherapy, with a median OS of 20 vs 12.2 months⁸. Herbst et al.⁹ revealed that another anti-PD-L1, Atezolizumab, in patients with high PD-L1

expression, resulted in a better prognosis when treated with immunotherapy rather than chemotherapy. Immunotherapy has now become the preferred treatment for these specific patients.

A study published in *Lancet Oncology* in 2018 by Sun et al. aimed to develop and validate a radiomics-based biomarker capable of assessing the presence of tumor-infiltrating CD8 cells in patients receiving anti-PD-1 or anti-PD-L1 monotherapy in phase 1 studies. The researchers conducted a retrospective multicohort study using four independent cohorts of patients with advanced solid tumors. They combined contrast-enhanced CT images with RNA-sequencing genomic data from tumor biopsies to create a radiomic signature indicative of CD8 cell tumor infiltration. The radiomic signature was developed and validated in these cohorts, and its concordance was assessed in the Cancer Genome Atlas database. The radiomic signature's ability to predict the gene expression signature of CD8 cells in the TCGA validation set was shown to have an AUC of 0.67 (95% CI 0.57–0.77; $p=0.0019$). The radiomic score was significantly higher in the immune-inflamed group with dense CD8 infiltration (median 1.99, IQR 1.59–2.02) than in the immune-desert group with low CD8 cell infiltration (1.55, 1.50–1.75). In patients treated with immunotherapy, the radiomic score was also associated with a higher proportion of patients with an objective response rate at 3 ($p=0.049$) and 6 months ($p=0.025$), respectively, than those with progressive or stable disease. This imaging predictor shows great promise in predicting the immune phenotype of tumors and inferring clinical outcomes for cancer patients treated with anti-PD-1 and PD-L1 immunotherapy. The imaging biomarker has the potential to be valuable in estimating CD8 cell count and predicting the clinical outcomes of patients undergoing immunotherapy¹⁰.

In a study by Trebeschi, 1055 primary and metastatic lesions of 203 patients affected by melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with anti-PD-L1 were analyzed. An AI characterization of each lesion's contrast-enhanced CT imaging data was performed to develop and validate a noninvasive machine learning biomarker model capable of distinguishing between immunotherapy responders and non-responders. The biomarker showed significant performance in NSCLC lesions (up to 0.83 AUC, $p<0.001$) and borderline significance for melanoma lymph nodes (0.64 AUC, $p=0.05$). Combining the lesion-wide predictions on a patient level, they could predict immunotherapy response with an AUC of up to 0.76 ($p < 0.001$) for both cancer types, resulting in a 1-year survival difference of 24% ($p < 0.02$). These findings suggest that radiographic characteristics of lesions may become noninvasive biomarkers for immunotherapy response, also improving patient stratification for neoadjuvant and palliative treatments¹¹.

In conclusion, artificial intelligence in oncology offers a significant opportunity to enhance diagnosis, predict molecular profiles, responses to treatments, and patient outcomes. However, challenges remain regarding data acquisition, standardization, algorithms, legislation, and ethics. Collaboration between clinicians and data analysts is pivotal to developing innovative and interpretable models that can integrate various data sources. The potential impact of artificial intelligence in improving patient care is enormous and will likely become an integral part of medical practice in the future.

REFERENCES

1. Wong ANN, He Z, Leung KL, et al. Current Developments of Artificial Intelligence in Digital Pathology and Its Future Clinical Applications in Gastrointestinal Cancers. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 3780.

2. Mitchell T. Machine Learning, An Artificial Intelligence Approach. Mcgraw-Hill International Edit, 1997.
3. Lin B, Tan Z, Mo Y, Yang X, Liu Y, Xu B. Intelligent oncology: The convergence of artificial intelligence and oncology. JNCC 2023; pages 83-91.
4. Wu G, Jochems A, Refaee T, et al. Structural and functional radiomics for lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2021; 48: 3961-74.
5. Cheng J, Ren C, Liu G et al. Development of High-Resolution Dedicated PET-Based Radiomics Machine Learning Model to Predict Axillary Lymph Node Status in Early-Stage Breast Cancer. Cancers (Basel) 2022; 14: 950.
6. Schirris Y, Gavves E, Nederlof I, Horlings HM, Teuwen J. Deep SMILE: Contrastive self-supervised pre-training benefits MSI and HRD classification directly from H&E whole-slide images in colorectal and breast cancer. Med Image Anal 2022; 79: 102464.
7. Ding K, Zhou M, Wang H, Zhang S, Metaxas DN. Spatially aware graph neural networks and cross-level molecular profile prediction in colon cancer histopathology: a retrospective multi-cohort study. Lancet Digital Health 2022; 4: e787-95.
8. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al, Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393: 1819-30.
9. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. New Engl J Med 2020; 383: 1328-39.
10. Sun R, Limkin EJ, Vakalopoulou M, et al. A radiomics approach to assess tumour-infiltrating CD8 cells and response to anti-PD-1 or anti-PD-L1 immunotherapy: an imaging biomarker, retrospective multicohort study. Lancet Oncol 2018; 19: 1180-91.
11. Trebeschi S, Drago SG, Birkbak NJ et al. Predicting response to cancer immunotherapy using noninvasive radiomic biomarkers. Ann Oncol 2019; 30: 998-1004.

Dott.ssa Ludovica Gariazzo, Dott.ssa Federica Gatti: U.O.C. Oncologia Medica, A.O. San Camillo- Forlanini, Roma; Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, "Sapienza" Università di Roma

Prof. Carlo Garufi, U.O.C. Oncologia Medica, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
cgarufi@scamilloforlanini.rm.it

Responsabile Scientifico: Giorgio Guarnera
Moderatori: Giorgio Guarnera, Raoul Borioni, Musa Awad Hussein

La storia insegna...

P.G. Bonadeo

Se non si conosce il passato non si può affrontare il presente né predisporre al futuro, specie in un'epoca di grave crisi culturale, ove si accentua la mancanza dell'esigenza e della necessità di studiare e di sapere come patrimonio e gratificazione personale. Talvolta è doloroso ammettere che il pensiero è il grande assente.

In Medicina i progressi di oggi si fondano sulle scoperte di ieri, fedeli al motto di **DEMOCRITO** secondo cui “*nulla procede dal nulla*”.

Riflettendo sulla lesione ulcerativa nel tempo possiamo dunque porci una domanda: “Tutta storia passata?”. Noi viviamo nel passato. Anche quando osserviamo un cielo notturno noi in realtà ci inoltriamo nel passato e vediamo, per esempio, elementi così come erano milioni di anni fa o addirittura scomparsi mentre il sole lo percepiamo come era 8 minuti fa, tutto questo in virtù della velocità della luce in relazione alla distanza, mentre 13 msec è il tempo minimo perché il nostro cervello catturi l'immagine, per cui anche il concetto di presente, in senso stretto, può dirsi relativo.

Tutti noi, inconsapevolmente e senza alcun ricordo, sperimentiamo già alla nascita una ferita il cui esito è quella cicatrice ombelicale che ci accompagnerà per tutta la vita.

L'uomo primitivo o antico era molto esposto a traumi e ad aggressioni da parte di

belve durante la ricerca del cibo con conseguenti ferite anche in contesti di lotte o bellici con il possibile sovrapporsi di infezioni, all'epoca e per millenni considerate mortali. Si sviluppò poi nei secoli anche la Medicina Militare esercitata da chirurghi sempre più impegnati nel curare le lesioni cutanee.

Esaminando la storia della **Vulnologia**, oggi intesa come disciplina finalizzata allo studio, alla terapia ed alla prevenzione delle ferite cutanee, ci troviamo di fronte ad una seconda domanda: “Tutte idee senza fondamenti scientifici o geniali intuizioni?” Il trattamento delle ulcere cutanee passò da concetti riferibili alla religione, al misticismo, all'empirismo fino a giungere ad indicazioni desunte dall'esperienza. Per esempio risalgono al 2100 a.C. le **TAVOLE SUMERICHE** che, suggestivamente, indicano “*Tre gesti per la guarigione*” ovvero: 1) lavare la ferita con acqua calda e birra; 2) formare lamine con erbe miste, unguenti e oli profumati; 3) fasciare la ferita. Ebbene, oggi sappiamo che una miscela di 1/3 di miele e 2/3 di grasso animale (burro) riduce le Unità Formanti Colonie (UFC) di Staphylococco e di Escherichia Coli da 10^5 a meno di 10^2 entro 24 ore.

Nella **Bibbia** (Il Libro dei Re, 20, 1-7) si legge che il **profeta ISAIA** pronostica la fine imminente di re Ezechia colpito da un'ulcera infetta, salvo poi, per ordine divino, ribaltare la prognosi dicendo al sovrano peccatore: “*Ho visto le tue lacrime ed ecco io ti*

guarisco...portate un impacco di fichi. Lo portarono e quando l'ebbero applicato sull'ulcera il re guarì". Dunque una primordiale medicazione avanzata, interattiva antisettica e semipermeabile.

Ricordiamo poi **IPPOCRATE** (IV sec a.C.) (Fig. 1) che scrisse un prezioso trattato sulle ulcere, il Perihelkoon, latinizzato in De Ulceribus, probabilmente il primo in materia, articolato in 48 "Testi", meritevole di una lettura dettagliata.

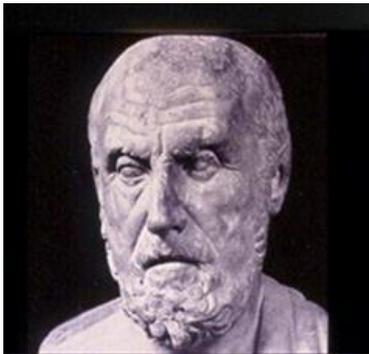


Fig. 1. Ippocrate.

Nel frattempo, dal 5000 al 2500 a.C., alcune pitture murali ritrovate nelle grotte di Tassili (Sahara) avevano già raffigurato rudimentali bendaggi degli arti inferiori confezionati sia a scopo ornamentale sia come protezione da traumi come poi indicato nel XVII secolo.

Il primo "Vulnerarius" fu un medico greco trasferitosi a Roma di nome **ARCAGATO** che, come riferito da Plinio il Vecchio (23-79 d.C.) nella sua "Naturalis Historia, nel 219 a.C. portò contributi della medicina ippocratica ed esercitò in libera professione come "medico delle ferite" in un ambulatorio pubblico ("Taberna medicinae"). Tuttavia i suoi metodi furono giudicati troppo cruenti, fu accusato di venalità, vittima anche dell'ostilità verso il mondo greco e, sotto il titolo di "carnifex", fu minacciato e allontanato dalla città e di lui si persero le tracce.

Un esempio eclatante di quanto oggi definiamo "prendersi cura ed assistere" un malato lo ritroviamo nell'**Evangelo secondo**

Luca, medico egli stesso, a proposito dell'episodio del Buon samaritano. "*Il samaritano...gli si fece vicino, gli fasciò le ferite versandovi olio e vino; poi lo caricò sul suo cavallo, lo portò in un albergo e si prese cura di lui. Il giorno dopo tirò fuori due denari e li diede all'albergatore dicendogli <<Abbi cura di lui; ciò che spenderai in più te lo pagherò al mio ritorno>>*".

La Medicina Romana è principalmente rappresentata da **Aulo Cornelio CELSO** (prima metà del I sec. d.C.) che, ricordiamolo, non era medico ma ebbe il merito di raccogliere in un'opera monumentale, il "De Medicina" in 8 volumi, buona parte del corpo dottrinario medico del passato, da cui l'appellativo di "latinus Hippocrates".

Egli raccomandava la detersione delle sanie e l'attivazione dei metodi favorevoli la fuoriuscita del pus dalle ferite suppurate per facilitare la guarigione ("*Ubi pus, ibi ecacua*"). Egli propose anche l'uso di medicinali cicatrizzanti stimolanti la dissoluzione o la caduta di ciò che oggi definiamo escara. Celso nel suo trattato descrisse 34 medicazioni in lamine e pomate, 29 delle quali a base di alte dosi di sali di rame e di piombo e ripropose il "cerotto di Arcagato" composto di minio, rame bruciato, cerussa, trementina e litargirio.

Segue **GALENO** (131-201 d.C.) che espone una sintesi anatomico-fisiologica fra il principio "termico" dei tre spiriti (animale, vitale, naturale) e "fisico" dei quattro umori (bile gialla, bile atrabile, flegma e sangue).

Fu un grande sostenitore ed estensore della teoria degli umori elaborata da Ippocrate che tanto influenzò, anche negativamente, la Medicina fino ad essere abbandonata solo a metà dell'800. Inoltre Galeno introdusse in terapia il principio secondo cui "*contraria contrariis curantur*" ovvero con mezzi antagonisti alla malattia da curare. Egli studiò anche la cicatrizzazione delle ferite ma sostenne che un'ulcera dovesse essere mantenuta attiva o beante

perché così gli umori nocivi melancolici potessero abbandonare il corpo e, purificandolo, lo mantenessero in vita. Si pensi che questa credenza è ancora radicata nel contemporaneo anche in zone italiane, come da nostra conoscenza diretta.

L'esperienza basata sull'osservazione portò nel tempo all'applicazione o all'esclusione di topici a base di vegetali, minerali o metalli nella terapia delle ferite dimostrandosi una primitiva "Medicina basata sulle prove di efficacia", oggi "Evidence Based Medicine" (EBM).

Sussisteva tuttavia ancora la pesante influenza di un nefasto empirismo, talvolta suffragato anche da eminenti esponenti della medicina alto- e tardo-medioevale. Ne è un esempio **GUASPARINO da VENEZIA** in "Secreti Medicinali", antidotario del XIV-XV secolo quando a Venezia "si profumavano anche le monete", proponendo per la terapia delle ulcere l'"associazione fra polvere di sangue essiccato, polvere di suole vecchie e mummificate, allume, urine di bambino, sterco, pepe, calce" ... "in uno spaventoso connubio" (G. C. Donadi).

Un testo, a nostro avviso, estremamente collegato alla vulnologia attuale è il sorprendente manoscritto n.1736 scoperto a Londra presso la *British Library's Harleian Collection*. Esso è anonimo, scritto in "middle english" o inglese arcaico e per questo poco conosciuto, consta di circa 9000 parole, datato 1446 (Fig. 2).

Probabilmente ne è autore **Thomas MORSTEDE** (c. 1480-1450), chirurgo inglese insigne al servizio dei re Enrico IV, V e VI. Lo scritto è conciso, logico e indica trattamenti sistematici e razionali seguendo un dettagliato schema e un impianto metodologico che parte dalle definizioni dei vari tipi di ulcera e dalla loro classificazione eziologica per giungere ad alcuni aspetti clinici come la descrizione dei caratteri dell'essudato ed infine alla diagnosi definitiva e alla terapia. Quest'ultima è personalizzata a

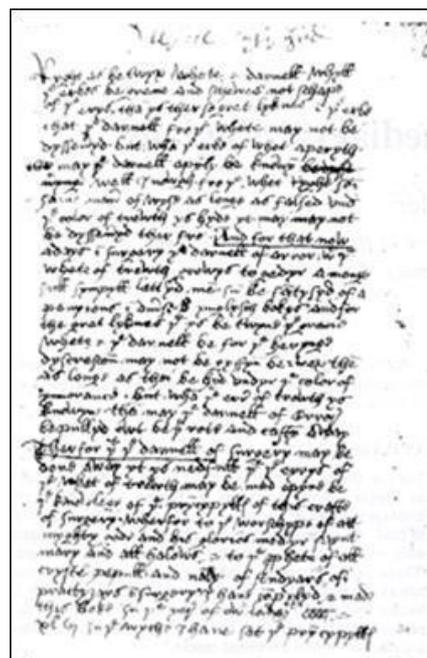


Fig. 2. Manoscritto *British Library's Harleian Collection*.

seconda del tipo e della presentazione dell'ulcera, quasi come l'odierna "tailored therapy", combinata e sequenziale (locale e sistemica). Si propongono unguenti e rudimentali medicazioni in varie formulazioni opportunamente modificate a seconda delle fasi evolutive della lesione ("step"). In sintesi si propongono quattro procedure: 1) messa a piatto della lesione; 2) sbrigliamento del materiale devitalizzato ("mundification" ovvero l'attuale *debridement*) o chimico o chirurgico, raccomandando competenza ed esperienza dell'operatore; 3) detersione ("mundification") anche con antisettici ad applicazione prolungata come riscoperto, rivalutato e raccomandato anche in tempi recenti; 4) riparazione tessutale ("fleshing") con pomate a base di resina ed altri ingredienti indicando anche le unità di tempo per l'applicazione derivanti da preghiere come il "credo" la cui recita dura circa un minuto. Le ulcere profonde vengono colmate, oggi diciamo "zaffate", con materiali assorbenti per due volte al giorno usando anche tamponi, medicazioni leggere, conformabili, ad elevato assorbimento, proprio come oggi, e vi si associa un bendaggio compressivo o contenitivo. L'opera considera anche misure generali, attualmente ben

codificate, come la necessità di un'analgesia e di regole dietetiche. Lo scritto raccomanda un'accurata anamnesi basata sull'approccio olistico con riguardo alle comorbilità che, viene specificato, ritardano la guarigione, da cui la necessità di intervenire sulle malattie concomitanti; è fondamentale la diagnosi differenziale per riequilibrare il paziente. Il testo definisce ulcere difficili quelle delle dita, della caviglia e del ginocchio. Infine non mancano addirittura considerazioni etiche che sottolineano come le terapie abbiano limiti e prevedano tempi lunghi con l'esortazione a non creare false illusioni di guarigione.

Come si può dedurre, questo manoscritto, poco conosciuto, è stupefacente in termini di modernità in quanto contiene praticamente tutti i principi della attuale vulnologia e dovrebbe essere letto per comprendere quanto del passato possa coinvolgere il presente. Basti pensare alla moderna **Wound Bed Preparation** che pone la lesione nelle condizioni ottimali, passando dalla fase cronica a quella acuta, per riparare, secondo quanto espresso solo nel 2000 da **Gary SIBBALD** e da **Vincent FALANGA** ma che trova i suoi prodromi ben presenti nel manoscritto britannico.

Ambroise PARE' (1510-1590), chirurgo militare al servizio di ben quattro re di Francia, considerato il padre della chirurgia moderna, fra le importanti innovazioni, fra cui ricordiamo la legatura vasale, eliminò l'uso dell'olio bollente come cauterizzante

delle ferite, visti gli esiti anche mortali delle ustioni che ne derivavano, a favore della rivisitazione di un'antica ricetta romana a base di olio di rosa, tuorlo d'uovo e trementina con ottimi risultati. Così l'esperienza demolisce un dogma.

Cesare MAGATI (1579-1647) (Fig. 3), chirurgo emiliano e poi monaco col nome di fra' Liberato da Scandiano, nel 1616 scrive la "*Carta de rara vulnerum medicatione*" in cui si sottolinea, per esperienza clinica diretta sul paziente, l'effetto negativo della "*longae curationis fastidio*" e raccomanda di non rimuovere spesso la medicazione come purtroppo accade ancora oggi per l'ansia di volere controllare lo stato della lesione, da cui la necessità dell'appropriatezza dell'indicazione e dell'uso delle odierne medicazioni tecnologicamente avanzate. Ancora un esempio antico dall'esperienza all'evidenza fino alla verifica obiettiva dei risultati.

A **Richard WISEMAN** (1622-1676) (Fig. 4) si deve la dizione "*ulcera varicosa*", basata sulla conoscenza della fisiopatologia del sistema venoso, e la sistematizzazione della terapia compressiva.

Il chirurgo militare francese **Pierre Joseph DESAULT** (1747-1795) introduce il "*debridement*" ovvero la detersione e la rimozione di tutti i "detriti" presenti nella ferita come momento preliminare imprescindibile prima della medicazione, come già scritto da Morstede e, dal 2000, primo momento della *Wound Bed Preparation*.

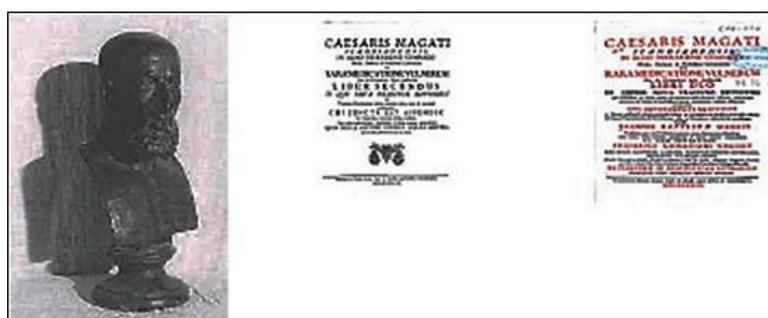


Fig. 3. C. Magati.

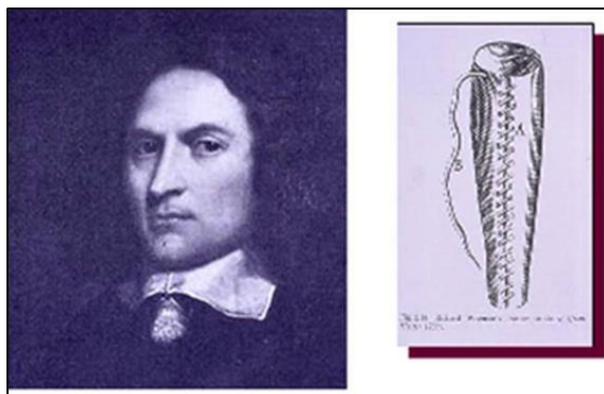


Fig. 4. R. Wiseman.

Oggi sono presenti sul mercato migliaia di medicazioni interattive in vari allestimenti per cui sorge la necessità di un uso appropriato a seconda dell'eziologia e della fase in cui si trova l'ulcera, pena l'assenza o la modestia del risultato, l'ulteriore disagio del malato e un inaccettabile dispendio economico. Queste criticità si superano solo con un'adeguata e completa conoscenza del corpo dottrinario vulnologico basato sulla formazione, sulla specializzazione e sulla professionalità di tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura.

Suggestivo e premonitore è il titolo di un'opera del chirurgo romano **Tommaso Maria CELONI** (Fig. 5) del 1775: *"Dell'abuso degli unguenti e delli ceroti ed un nuovo metodo di medicare le piaghe"*.

Ricordiamo che i principi della più volte citata *Wound Bed Preparation* nacquero principalmente dalla constatazione della deludente efficacia delle medicazioni avanzate già proposte come soluzione innovativa circa 20 anni prima.

Risale al 1797 il *"Nuovo metodo di curare le ulcere cutanee delle gambe"* (ed. italiana, Napoli 1809) autore il chirurgo inglese **Thomas BAYNTON** (1761-1820), primo libro sull'eziologia e la terapia delle lesioni cutanee rivolto al pubblico e non solo ai medici.

Benedetto SCHIASSI (1869-1954), celebre clinico chirurgo bolognese, scrisse nel 1941 *"Frammenti di scienza moderna nell'arte antica*

del medicare (a proposito della "concezione Magati")" in cui cita il "perturbamento circolatorio-essudativo" e il "lavorio celluloconnettivale" specificando che l'essudato è un "liquido di medicazione umido naturale", concetto attuale per cui l'essudato, per la sua composizione cellulare e per le sue proprietà biochimiche, non deve essere rimosso in toto ma piuttosto gestito.



Fig. 5. T. M. Celoni.

Paul Gerson UNNA (1859-1954), grande dermatologo tedesco ma attivo a Vienna, ideò nel 1885 la pasta all'ossido di zinco, poi principio attivo impregnante una garza a sua volta impiegata come componente di un bendaggio sia per la terapia locale dell'ulcera sia come dispositivo compressivo ("stivale di Unna").

Successivamente **Heinrich FISCHER** (1884-1943), anch'egli dermatologo tedesco,

nel 1923 sistematizzò il bendaggio bi-strato elasto-adesivo fisso con compressione graduata dal basso verso l'alto e calcolata individualmente. Seguirono le positive esperienze di **Arthur DICKSON-WRIGHT** (1896-1976), chirurgo britannico, e di **Conrad JOBST** (1889-1957), ingegnere tedesco naturalizzato statunitense, che studiò la fisiopatologia del sistema venoso e, anche come affetto da varici e da sindrome post-trombotica, sperimentò su sé stesso l'efficacia della terapia compressiva ed elastocompressiva fino ad incrementarne la già attiva produzione industriale (Fig. 6).

Risale invece al 1891 l'attività dell'azienda americana Johnson&Johnson prima produttrice di una medicazione chirurgica sterile.

Negli ultimi decenni si assistette alla riscoperta dell'**Argento** come agente topico.

Già i romani, considerandolo non solo un metallo decorativo, lo applicavano come nitrato sfruttando quelle proprietà, oggi confermate, disinfettanti e battericide. Usato nei secoli in alchimia come "pietra infernale" o come "caustico lunare" e per le ustioni come antimicrobico. Dopo un periodo di declino dovuto all'introduzione degli antibiotici (penicilline e sulfamidici) l'argento fu riproposto, con inediti allestimenti, dagli anni '90 grazie a nuovi studi e ad aggiornamenti circa le indicazioni.

È infine fondamentale ricordare la svolta decisiva per tutta la Vulnologia, quasi un "crollo delle colonne del Tempio", che si registrò negli anni'60 quando **George D. WINTER** (1927-1981) (Fig. 7) del Department of Biomechanics and Surgical Materials della London University pubblicò nel 1962 sulla prestigiosa rivista Nature un lavoro fondamentale in cui si stabilisce, dopo esperienze sulla cute del maiale



Fig. 6. H. Fischer, A. Dickson-Wright, C. Jobst.

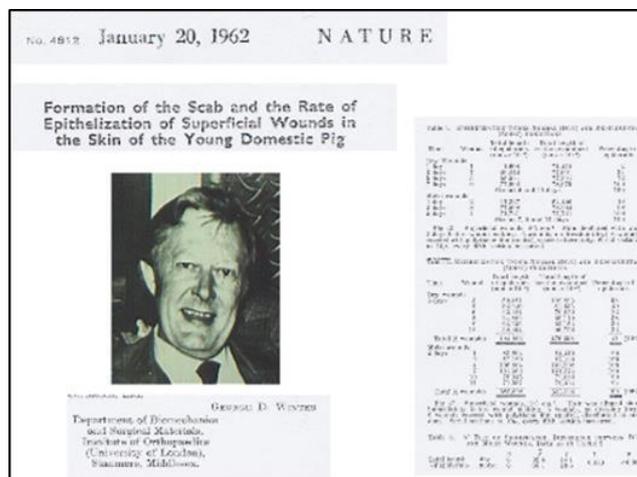


Fig. 7. G. D. Winter.

domestico, il principio della guarigione delle ferite solo in ambiente umido e non secco come si era sempre creduto. L'anno successivo i dermatologi californiani **Cameron H. HINMAN** e **Howard MAIBACH** giungono alla stessa conclusione dopo l'esperienza sull'uomo. Inizia così la storia contemporanea della Vulnologia.

Naturalmente quanto esposto è solo un itinerario storico sintetizzato per punti essenziali per cui per ulteriori ed imprescindibili approfondimenti si rimanda a pubblicazioni specifiche ed esaustive¹⁻⁴.

In conclusione, ritornando ai quesiti iniziali, ne affidiamo la risposta a **O. H. WANGENSTEEN** (1898-1981) chirurgo americano e storico della medicina:

“Certain it is that lessons of the past, besides imparting useful information, can help to light the way for today’s inquiring wayfares”.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Agus GB, Bonadeo P. Chirurgia Vascolare: canovaccio storico. In: L'Angiologo italiano. Milano: Hippocrates, 1998; 23-95.

Bonadeo P. L'ulcera cutanea nel tempo. In: Corsi A. Forma O. Vulnologia. Manuale pratico. Dalle basi al Wound Tech Care. Milano: Edi-Ermes, 2022; 1-11.

Bonadeo P, Guarnera G. Ferite, Piaghe, Ulcere. Un viaggio tra storia e umanità. Torino: Minerva Medica, 2021.

Marongiu G. (Coordinamento editoriale Agus GB). Vascular Origins. Chronology from Neolithic to Modernity. Milano: Mediabout, 2022.

Prof. Piero Giuseppe Bonadeo, Chirurgo Vascolare, Milano

Per la corrispondenza:
bonadeo53@gmail.com

L'assistenza durante e dopo il Covid

S. Pillon

Introduzione

L'evoluzione in atto della dinamica demografica, e la conseguente modificazione dei bisogni di salute della popolazione, con una quota crescente di anziani e patologie croniche, rendono necessario un ridisegno strutturale ed organizzativo della rete dei servizi, soprattutto nell'ottica di rafforzare l'ambito territoriale di assistenza. L'innovazione tecnologica può contribuire a una riorganizzazione dell'assistenza sanitaria, in particolare sostenendo lo spostamento del fulcro dell'assistenza sanitaria dall'ospedale al territorio, attraverso modelli assistenziali innovativi incentrati sul cittadino e facilitando l'accesso alle prestazioni sul territorio nazionale.

Le modalità di erogazione delle prestazioni sanitarie e socio-sanitarie abilitate dalla telemedicina sono fondamentali in tal senso, contribuendo ad assicurare equità nell'accesso alle cure nei territori remoti, un supporto alla gestione delle cronicità, un canale di accesso all'alta specializzazione, una migliore continuità della cura attraverso il confronto multidisciplinare e un fondamentale ausilio per i servizi di emergenza-urgenza. Molteplici sono le iniziative di Telemedicina che troppo spesso, tuttavia, si riconducono a sperimentazioni, prototipi, progetti, caratterizzati da casistica limitata ed elevata mortalità dell'iniziativa.

Le Lesioni Cutanee Croniche (LCC)

Le "Ferite Difficili" definite anche come Lesioni cutanee Croniche (LCC) sono il modello ideale per la Telemedicina. Questa definizione comprende le ferite che non tendono a guarigione spontanea, sono da sempre una delle sfide dei medici. Dalla storia della Medicina è sopravvissuto un testo, oggi liberamente scaricabile attraverso Google Books, intitolato *De Ulceribus* di Gabriele Falloppio scritto nel 1566¹,

completamente dedicato alle ferite difficili, che non a caso entrano anche nel linguaggio comune come sinonimo di sciagura. Le piaghe d'Egitto, ma anche nel linguaggio comune, si definisce "una piaga" qualcuno o qualcosa che da un fastidio continuo ed insopportabile.

Falloppio nel "*De Curae ulceribus*", capitolo 7 del testo, fa notare come prima di tutto bisogna distinguere tra i momenti, le "intemperanze" dell'ulcera che può essere calda o fredda, umida o secca e la cura deve tener presente dello stato. "*Prius autem distinguendum est inter intemperies, aliquando enim est frigida, aliquando calida, vel humida, vel sicca*".

Oggi esistono le medicazioni avanzate, capaci di controllare l'ambiente dell'ulcera, per disinfettare quando è calda (ed infetta), umidificare se è secca ed asciugare se è troppo umida. Il paziente deve venire periodicamente (ogni due-tre giorni) a cambiare la medicazione e talvolta anche la tipologia di prodotto.

Dal tempo di Falloppio è cambiato il materiale di medicazione, conosciamo gli antibiotici ma ad oggi ancora i pazienti si recano regolarmente dal medico e dall'infermiere per essere medicati, e per un paziente con l'ulcera questo non è certo una condizione comoda. In genere si muove poco e male, non è autonomo ed ha bisogno di essere accompagnato, i tempi di guarigione possono essere di molte settimane. Basta uno Smartphone con fotocamera PC per inviare secondo il protocollo preimpostato le immagini da controllare.

La Telemedicina: aspetti generali

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la Telemedicina come "*l'erogazione di servizi di cura ed assistenza, in situazioni in cui la distanza è un fattore*

*critico, da parte di qualsiasi operatore sanitario attraverso l'impiego delle tecnologie informatiche e della comunicazione per lo scambio di informazioni utili alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione di malattie e traumi, alla ricerca e alla valutazione e per la formazione continua del personale sanitario, nell'interesse della salute dell'individuo e della comunità*².

Nasce con lo scopo di migliorare la qualità di vita del paziente, agevolare e migliorare la qualità del lavoro di medici e infermieri, incrementare l'efficienza e la produttività del Servizio Sanitario.

Le sue radici possono essere individuate nei primi esperimenti compiuti negli anni '60 negli Stati Uniti per prestare assistenza agli astronauti impegnati nella missione Mercury, successivamente con numerose sperimentazioni anche in Europa, soprattutto attraverso lo stimolo della Commissione Europea.

La Telemedicina non sostituisce la prestazione sanitaria tradizionale nel rapporto sanitario-paziente, ma la integra per potenziare e migliorare efficacia, efficienza ed appropriatezza. Essa deve altresì ottemperare a tutti i diritti e obblighi propri di qualsiasi atto sanitario. È un nuovo modo di fare Medicina, in cui l'informazione da trasmettere può essere voce, immagine, numero, dato scritto, strumento mosso a distanza. Il tutto è applicabile trasversalmente ai più disparati settori della Medicina. È un cambiamento del modo in cui siamo abituati a considerare la sanità; essa garantisce maggiore velocità, ma non per questo minore qualità, nella risposta assistenziale.

I servizi di Telemedicina possono essere classificati in tre macroaree:

1. La Telemedicina specialistica comprende: le varie modalità con cui si forniscono servizi medici a distanza all'interno di una specifica disciplina medica. Può avvenire tra medico e paziente oppure

tra medici e altri operatori sanitari. In questa area troviamo la televisita, il teleconsulto e la telecooperazione sanitaria.

2. La telesalute (telehealth nei paesi anglosassoni): riguarda i sistemi e i servizi che collegano i pazienti, con i medici per assistere nella diagnosi, monitoraggio, gestione, responsabilizzazione degli stessi. Permette a un medico di interpretare a distanza i dati necessari al telemonitoraggio di un paziente e in questo caso alla presa in carico del paziente stesso.
3. La teleassistenza: si intende un sistema socio assistenziale per la presa in carico della persona anziana o fragile a domicilio, di pertinenza prevalentemente infermieristica.

Gli attori coinvolti in un atto sanitario prestato in Telemedicina sono gli utenti intesi come paziente, caregiver, medico o altro operatore sanitario dove gli stessi provvedono alla trasmissione delle informazioni sanitarie (dati monodirezionali, testi, immagini, audio e video) e ricevono gli esiti del servizio (diagnosi, indirizzi terapeutici).

La Telemedicina non è soltanto un atto medico e di conseguenza i medici non ne sono gli unici attori, anche il ruolo degli infermieri sta assumendo sempre maggiore importanza. L'evoluzione della domanda di salute, in tutte le sue sfaccettature, pone l'accento sulla necessità di rispondere in modo diverso, in modo che sia centrato sul paziente e assicuri appropriatezza, efficacia e tempestività, in modo che tenga conto della notevole evoluzione tecnologica ormai in atto (Telemedicina Linee guida)³.

In un simile panorama, anche gli infermieri sono chiamati ad abbracciare quest'ottica di cambiamento assieme ai medici, passando da un modello di assistenza tradizionale ad uno più avanzato, che vada di pari passo con l'evoluzione dei tempi⁴. Il tele-nursing, termine inglese per indicare tele-

infermieristica, sta prendendo piede in diversi sistemi sanitari, oltreoceano così come negli altri paesi europei e molti infermieri si trovano quotidianamente a fornire assistenza a distanza ai pazienti⁵.

Monitoraggio remoto, teletriage, consultazione ed educazione a distanza sono alcune delle possibilità che offre il telenursing e per molti costituiscono già una realtà ben consolidata. In breve gli infermieri fanno a distanza quel che hanno sempre fatto in presenza, ossia assistenza; concetto fondamentale del paradigma del nursing, ha sempre avuto il suo perno nella relazione con il paziente, che al contrario di quanto si potrebbe essere portati a credere, non viene certo meno con la teleassistenza; semplicemente si reinventa e si configura come una comunicazione continua in quello che è ormai un rapporto uomo-macchina, ma che permette all'assistito di rimanere nel suo ambiente.

Nel servizio in Telemedicina il paziente viene visitato, poi viene definita una strategia di medicazione e gli vengono forniti i prodotti. Lo può medicare un parente o un caregiver, istruiti e monitorati, un infermiere del territorio o il pediatra territoriale, inviando le immagini presso il centro di Telemedicina. Ricevono una risposta con i suggerimenti del caso, eventuali aggiustamenti semplici al protocollo, oppure vengono invitati a nuovo controllo in persona se i cambiamenti sono più rilevanti. Il materiale di medicazione viene fornito dalla struttura di Telemedicina, la *European Wound Management Association*, EWMA utilizza il termine "*problematic wound management*" per indicare il trattamento di queste lesioni che vengono seguite in molti luoghi di cura diversi, secondo il periodo della lesione, ma un paziente può trovarsi ad attraversare, senza risolvere il problema, ciclicamente, TUTTI i luoghi tradizionali.

Inquadramento specifico

L'utilizzo della Telemedicina, così come indicato dalla letteratura internazionale,

consente di realizzare un percorso integrato tra i luoghi di cura, ricovero ordinario con trattamento chirurgico, day hospital/day surgery, territorio e domicilio migliorando nettamente gli output e riducendo i tempi ed i costi della cura⁶.

Per il paziente l'uso della Telemedicina consente un controllo dello stato dell'ulcera ad ogni cambio di medicazione senza doversi recare fisicamente presso l'ambulatorio che lo tiene in cura, riducendo ad una-due volte al mese i controlli *de visu*. Il paziente od il suo *caregiver* inviano per posta elettronica o via web le immagini della lesione ed i commenti. La risposta dello specialista arriva entro 24 ore dall'invio dei dati. Il sistema non sostituisce le modalità ordinarie di visita, ma le integra, consentendo anche a pazienti che non abitano vicino all'ospedale o che non possono spostarsi facilmente, di essere seguiti.

Vantaggi: l'utente, una volta superata la fase acuta, deve utilizzare un semplice messaggio di posta elettronica per avere un contatto continuo con lo specialista e per avere, solo quando necessario, un appuntamento per un controllo ambulatoriale senza liste di attesa.

Il modello organizzativo suggerito

La scelta è stata guidata dal modello attuato presso l'Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini attraverso l'Unità Operativa Dipartimentale di Telemedicina, validata con lo strumento dei percorsi all'eccellenza che ho diretto dal novembre 2006 al novembre 2016.

Il paziente apre una cartella ambulatoriale con una richiesta di visita specialistica ed Eco Color Doppler e porta la richiesta per le medicazioni.

1. Si avvia un percorso diagnostico/clinico.
2. Il paziente viene medicato in ambulatorio e quando il percorso clinico/terapeutico è avviato:
3. l'infermiere lo medica e lo istruisce, o istruisce il caregiver e lo avvia alla Telemedicina.

4. Il paziente avviato alla medicazione domiciliare controllata in Telemedicina:
 - a. riceve il materiale di medicazione;
 - b. riceve le istruzioni, firma il consenso informato, riceve la lettera per il curante e la scheda di medicazione;
 - c. si medica e manda le immagini a ulcere@scamilloforlanini.rm.it o con APP dedicata;
 - d. riceve risposta e suggerimenti entro 24 ore.
5. Ogni 5-7 medicazioni in telemedicina il paziente viene invitato ad una medicazione "de visu" in ambulatorio.

Le Unità Operative coinvolte nella A.O. San Camillo-Forlanini sono state, oltre alla Telemedicina, la Chirurgia Plastica, l'Angiologia, la Diabetologia. La collaborazione multidisciplinare consente un approccio completo al problema.

Per accedere al percorso il paziente viene visitato dal curante ed inviato in uno degli ambulatori coinvolti. Viene inserito nel percorso che prevede una valutazione sull'approccio iniziale per la messa a punto etiologica, la terapia sistemica e/o chirurgica in regime di ricovero ordinario (medico o chirurgico), ricovero in Day Hospital o valutazione e trattamento ambulatoriale. I tre luoghi di cura sono collegati in modo *osmotico* consentendo il passaggio dall'uno all'altro in relazione allo stato della lesione.

I dati del paziente vengono inseriti in un sistema informatico, collegato con il sistema aziendale, ma con maschere ad hoc, visualizzabili via WEB, sia Intranet che attraverso una connessione criptata dall'esterno. Alla dimissione il paziente firma un consenso informato e successivamente il *caregiver* (parente, infermiere, ADI), formato alla dimissione o sul territorio, inserisce dal domicilio le immagini e le informazioni sulla medicazione.

Il paziente viene periodicamente controllato *de visu* presso la struttura di riferimento, ma con una frequenza variabile in

base alla lesione, nettamente inferiore rispetto a quanto avverrebbe senza la Telemedicina.

Il servizio è rivolto:

- al paziente o al suo caregiver, la persona o le persone non professioniste che lo assistono;
- agli infermieri del territorio;
- ai medici di Medicina Generale, ai pediatri del territorio.

Le persone sopraindicate, al cambio di medicazione acquisiscono quattro fotografie digitali della lesione (chiusa con la medicazione, appena aperta, la medicazione dal lato a contatto con la lesione e dopo la pulizia e prima della nuova medicazione) e le allegano ad un messaggio di posta elettronica, preparato secondo un modello standard fornito dalla U.O. Ricevono entro le 24 ore successive una risposta che può confermare la medicazione, modificarla o suggerire un controllo diretto, per il quale viene proposto un appuntamento. Con i MMG sono state fatte alcune esperienze di teleconsulto via webcam.

Formazione

L'avvio, nell'ambito della Telemedicina, del progetto sulle lesioni difficili, ha evidenziato la necessità che gli operatori coinvolti acquisiscano ulteriori competenze professionali che supportino le competenze tecnologiche, la capacità di assumere autonomamente la responsabilità del processo assistenziale e che consentano di rispondere adeguatamente ai bisogni degli utenti. Sono stati organizzati corsi annuali di formazione, rivolti agli infermieri del territorio ed agli infermieri della Azienda Ospedaliera coinvolti nel processo, spiegando al personale coinvolto come l'arrivo di internet, degli Smartphone e della posta elettronica, non solo stia modificando profondamente l'interazione tra le persone e le istituzioni, ma sta portando cambiamenti anche nel nursing.

Destinatari: i corsi tenuti presso il San Camillo di Roma sono stati rivolti agli

operatori del DH e dell'Ambulatorio Angiologico, della Chirurgia Vascolare, del Day Surgery, della Diabetologia, della Chirurgia Plastica, della Reumatologia e della Dermatologia per un totale di circa 25 operatori per ogni corso.

Obiettivo Generale: fornire conoscenze, competenze, metodologie e tecniche operative specifiche per la gestione del processo assistenziale del paziente, seguito in telemedicina, con LCC.

Comunicazione ed informazione del paziente, del MMG, del PLS e degli infermieri territoriali: sono state realizzate lettere ad hoc, si riporta a titolo di esempio quella per il paziente, per coinvolgere tutti gli attori extraospedalieri nel processo.

Lettera al Paziente

Gentile Signore/a,

Lei ha un'ulcera, una malattia cronica che spesso ha bisogno di molti mesi per guarire: anche quando sembra quasi completamente chiusa una piccola infezione può far perdere settimane.

L'ulcera cambia durante il ciclo di cura: può essere infetta, può essere umida, secca, dolente. Tutte queste condizioni richiedono medicazioni specifiche. a volte anche molto costose. Può essere necessario aggiustare la terapia farmacologica, o piccoli interventi chirurgici che accelerano la guarigione. Si tratta di far crescere un nuovo tessuto, combattendo contro le infezioni e le malattie che hanno fatto aprire la ferita e la fanno peggiorare se non viene trattata correttamente.

Per questo è molto importante che durante tutto il ciclo di trattamento Lei sia seguito/a costantemente da personale medico ed infermieristico esperto, che le consiglia il tipo di medicazione, le norme di comportamento e qualche volta le modifiche alle sue abitudini di vita.

Un contatto così continuo e ravvicinato in tutti gli studi fatti nel mondo è quello che ha

le migliori probabilità di far guarire la lesione, ma richiede un continuo contatto tra il paziente ed il personale specializzato, con costi in tempo e fatica che spesso portano ad interrompere il trattamento.

Il paziente nella nostra esperienza viene ricoverato quando la condizione è più grave, seguito successivamente in ambulatorio o day hospital ma poi le difficoltà di contatto fanno interrompere il trattamento e peggiorare nuovamente la lesione.

Oggi abbiamo gli SMARTPHONE, LE APP le FOTO DIGITALI e la POSTA elettronica ed è per questo che abbiamo deciso, tra i primi ospedali in ITALIA di offrirle questo servizio, che le consente di essere costantemente seguito da specialisti nell'ulcera cutanea senza muoversi da casa, di avere un canale privilegiata per le visite di controllo e gli eventuali controlli. La TELEMEDICINA non sostituisce il trattamento tradizionale ma lo integra, rendendo più vicini il paziente e lo specialista. Se lo vorrà potrà essere inserito nel nostro servizio, saremo lieti di averla tra i nostri pazienti.

Contatti: Coordinatore infermieristico: XXXXXX, I.P sig.ra YYYYYY, I.P. sig.ra ZZZZZZ, (06-58704595).

Istruzioni per il paziente, in quattro passaggi:

IN PRATICA, 1-2-3-4:

1) Lei verrà visitato presso questa struttura e sarà redatta una scheda ambulatoriale, le verranno consegnate le istruzioni ed il materiale per la medicazione.

2) Successivamente, ad ogni cambio di medicazione dovrà scattare 4 fotografie, possibilmente con una luce "naturale", come avviene ad esempio davanti ad una finestra:

- *medicazione in sede;*
- *medicazione aperta dal lato a contatto con l'ulcera;*
- *ulcera appena scoperta;*
- *ulcera "pulita" prima di applicare la nuova medicazione.*

Le immagini vanno allegare ad un messaggio di posta elettronica indirizzato a ulcere@scamilloforlanini.rm.it.

3) Nel testo del messaggio dovrà specificare:

- prodotto utilizzato per la pulizia;
- prodotto/prodotti applicati sulla lesione;
- presenza di dolore stabile/in aumento/in diminuzione rispetto al controllo precedente;
- ogni altro commento che riterrà utile, anche solo come informazione generica (appetito, diuresi, modifiche della terapia abituale, malesseri, febbre, nuove terapie assunte, ...);
- **NON DIMENTICHI DI ALLEGARE AL MESSAGGIO LE 4 FOTOGRAFIE!**

Per qualunque dubbio può contattarci al mattino a numero xxxxxxxxx.

4) Il medico/Infermiere che leggeranno il messaggio le risponderanno entro le 24 ore lavorative successive, confermando la medicazione oppure consigliandole eventuali modifiche della medicazione o dandole un appuntamento presso l'ambulatorio, per un controllo diretto.

Risultati

I percorsi realizzati all'interno dell'A.O. San Camillo-Forlanini di Roma hanno portato il percorso "ferite difficili" ad essere riconosciuto come attività di eccellenza sia aziendale sia dal Ministero della Salute. Oggi coordino il gruppo *eWounds* dell'Associazione Italiana Ulcere cutanee, AIUC, la principale società scientifica di settore. I risultati in basso derivano dall'analisi di 257 pazienti, (circa 400 Lesioni vascolari degli arti inferiori), messi a confronto con 243 pazienti del nostro ambulatorio che non hanno accettato il percorso di Telemedicina, selezionati per tipologia di lesione in modo da avere due gruppi analoghi (in corso di pubblicazione):

- percentuale globale di guarigione delle lesioni del 91%, (75% tradizionale);
- assenza di ricovero ospedaliero (solo per la chirurgia ricostruttiva, ove necessario);
- riduzione del 38% dei costi globali;
- miglioramento della 70% della qualità della vita.

Una delle maggiori organizzazioni di Telemedicina nel mondo che si occupa di Telemedicina e vulnologia è il Wound Technology Network⁷ negli Stati Uniti: "We are the nation's leading clinician-based provider of wound management services" è il motto che li identifica. La *Veteran Administration, USA*, sta portando avanti un progetto operativo per l'introduzione in tutti i setting della telemedicina nel Wound care⁸.

Considerazioni conclusive

Il trattamento delle lesioni cosiddette "difficili" ha quattro luoghi di trattamento principali: l'ospedale, con il ricovero ordinario/day service, l'ambulatorio ed il domicilio del paziente. Inoltre, richiede una formazione specifica approfondita ed un aggiornamento continuo.

La Telemedicina introduce un nuovo luogo di trattamento, quello "telematico", che riunisce lo specialista ospedaliero, l'infermiere ospedaliero e territoriale, il medico di Medicina Generale, il pediatra di libera scelta in un luogo "virtuale" dove lo scambio delle informazioni è strutturato, organizzato, attorno al paziente ed al suo caregiver, superando ed integrando i "luoghi" tradizionali e realizzando una formazione continua del personale coinvolto.

Passare però dalla teoria alla pratica non è facile, si tratta di vincere resistenze organizzative ma soprattutto mentali di tutti gli attori coinvolti, incluso il paziente stesso. I risultati ottenuti dal nostro gruppo valgono l'impegno, un singolo paziente diventa uno "strumento di formazione" per tutto il personale coinvolto.

Con la gestione attraverso la Telemedicina:

- lo specialista migliora il suo approccio, avendo ad ogni medicazione le fotografie e la descrizione dettagliata della procedura eseguita, archiviata e disponibile per essere consultata in qualsiasi momento e da ogni luogo;
- l'infermiere territoriale "non specialista" si forma nel dialogo continuo con lo specialista;
- il paziente viene seguito anche durante le fasi in cui con il sistema tradizionale viene "perso" (ricovero per patologie concomitanti, vacanze, mancanza "dell'accompagnatore");
- si crea un rapporto telematico, che INTEGRA e non sostituisce il rapporto "faccia a faccia" con il paziente che diventa nel processo di cura uno strumento indispensabile, che deve essere regolato dalle società scientifiche con documenti di posizionamento e linee guida, ma anche deve essere fortemente raccomandato dalla classe politica e dagli amministratori regionali;
- si riducono i costi, migliorando appropriatezza, efficacia ed efficienza dell'intervento terapeutico, oltre che la qualità.

Per arrivare a questi risultati bisogna che il processo di Telemedicina sia parte integrante del processo di gestione e controllo dell'assistenza realizzato del management delle Aziende Ospedaliere e delle ASL, sottoposto al budget, al Controllo di Gestione, al governo clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://tinyurl.com/yco9xucs>.
2. Chittoria RK. Telemedicine for wound management. *Indian J Plast Surg* 2012; 45: 412-7.
3. Ministero della Salute. Decreto 21/09/2022 "Approvazione delle linee guida per i servizi di telemedicina - Requisiti funzionali e livelli di servizio". (22A06184). G.U. n.256 02/11/2022: 36-51.
4. Pillon S. Telemedicine and wound care management service in the italian public healthcare system lessons learned. *Eur Pub Health Alliance* 2019. <https://epha.org/telemedicine-and-wound-care-management-service-in-the-italian-public-healthcare-system-lessons-learned/>.
5. Shelton A, Reimer N. Telehealth Wound Applications: Barriers, Solutions, and Future Use by Nurse Practitioners. *OJNI* 2018; 22. <http://www.himss.org/ojni>.
6. <https://tinyurl.com/yaryw5rd>.
7. <https://www.woundtech.net/>.
8. Etingen B, Patrianakos J, Wirth M, et al. TeleWound Practice Within the Veterans Health Administration: Protocol for a Mixed Methods Program Evaluation. *JMIR Res Protoc* 2020; 9: e20139.

Dott. Sergio Pillon, Specialista in Angiologia Medica, master di II livello in eHealth; Referente per il governo clinico della trasformazione digitale, Direzione strategica ASL FR

Per la corrispondenza: pillon@gmail.com

Il percorso educativo

P. Valle

Il mondo del *Wound Care* è costituito da molti e differenti soggetti che intervengo su tutti gli aspetti clinico-organizzativi: Università, Regione, ASL, Società Scientifiche, Personale Medico ed Infermieristico e, certamente non ultimo, lo stesso paziente. Questo fa sì che se noi consideriamo solo l'aspetto formativo rischiamo di non considerare tutti gli altri, che vanno dalla conoscenza al corpo docente, dall'informazione all'organizzazione, fino appunto a come, dove e quando inserire la formazione. Quindi dobbiamo necessariamente considerare una vera e propria Educazione Vulnologica che nel tempo ha subito la stessa evoluzione che ha avuto la vecchia Educazione civica che ci veniva tanti anni fa insegnata a scuola. L'Educazione civica dava priorità alla conoscenza delle istituzioni politiche (locali, regionali o nazionali) e delle sue leggi che bisognava conoscere e rispettare. Non differente dal vecchio concetto di formazione: io insegno e tu impari. Oggi, come stabilito dal Consiglio d'Europa nel 2000, si deve parlare di Educazione alla cittadinanza che implica una concezione "che porta in primo piano l'esperienza di ciascuno e la ricerca di pratiche adatte a sviluppare atteggiamenti e comportamenti rispettosi dei diritti dell'uomo e della cittadinanza". L'educazione alla cittadinanza ha un ambito più esteso sul piano dei contenuti, in quanto coinvolge i diversi aspetti della vita sociale e delle istituzioni; inoltre non è soltanto limitata alla frequenza scolastica ma va oltre la scuola.

Ed è quello che dobbiamo fare noi cultori ed esperti della Vulnologia: coinvolgere tutti i protagonisti in un corretto percorso educativo. Tutti docenti e discenti allo stesso modo.

In primo luogo Stato, Regioni ed ASL devono, una volta conosciuto e compreso

l'argomento, essere in grado di dare a medici, infermieri ed ovviamente pazienti un setting assistenziale adeguato alle esigenze di tutti. Ma chi è il depositario dell'informazione? Le Università e le Società Scientifiche che hanno un doppio e strategico ruolo. Da una parte informare gli organismi legislativi e dall'altra formare il personale. Solo in questo modo si avranno servizi efficaci ed efficienti ma soprattutto consentire un feed-back continuo tra chi organizza e chi cura.

Il percorso educativo. La formazione

Purtroppo ancora oggi il percorso formativo è costituito da momenti non consequenziali tra loro. Una volta conosciuto ed identificato l'argomento nel suo complesso, si dovrebbe costruire una formazione completa che abbia sede, obiettivi e percorsi. Che sia verificabile e soprattutto applicabile, vale a dire abbia uno sbocco lavorativo. Questo purtroppo non avviene, perché alla Vulnologia che non è una specializzazione, i testi del corso di laurea dedicano soltanto poche righe. E quindi nel momento che iniziamo a formare dobbiamo chiederci:

- Quali conoscenze si vogliono costruire: cosa vogliamo che gli studenti SAPPIANO alla fine del percorso?
- Quali abilità si vogliono costruire: cosa vogliamo che gli studenti SAPPIANO FARE alla fine del percorso?

Quali competenze si vogliono costruire: in che senso il percorso potrà consentire agli studenti di SAPER INSEGNARE?

Oggi più che mai questi interrogativi devono essere posti perché i discenti dedicano tempo e impegno nelle cose che trovano "sensate". Il percorso deve quindi avere un "senso" per loro, che non è detto coincida con il "senso" che l'insegnante dà al percorso (che naturalmente è ritenuto

interessante, formativo, utile, ecc). IL SENSO OGGI È: DOVE APPLICHO CIÒ CHE HO IMPARATO?

Siamo oggi noi vulnologi “di vecchia data” in grado rispondere? Purtroppo no! Perché la vulnologia, come molte altra attività (la flebologia o la proctologia ad esempio) la possiamo definire come una “non specialità di nicchia” che non ha un setting assistenziale definito, né uno specialista di riferimento. E non inseriamo le variabili regionali dei rimborsi!

Dobbiamo dire a gran voce che se oggi la Vulnologia ha la dignità che si merita e che gli viene riconosciuta in ambito nazionale ed internazionale è grazie a quei giovani medici specializzandi che, nella seconda metà degli anni ottanta, senza retribuzione e con una formazione pressoché esclusivamente teorica, hanno deciso di dedicarsi a quei settori considerati meno nobili ma che permettevano loro di rendersi economicamente indipendenti e professionalmente gratificati. Ma il grande pregio di questi pionieri è stato quello di impegnarsi in modo talmente professionale e costruttivo da arrivare a dare una tale dignità a questa materia che nel 1999 viene fondata l'AIUC che oggi rappresenta la società

scientifico di riferimento per i cultori della materia.

Purtroppo oggi una tale officina di giovani idee non è più possibile avere, in quanto sono totalmente cambiate, in meglio ovviamente, le condizioni in cui si trovano i giovani specializzandi: sono ben retribuiti e con l'apertura degli ospedali viene permesso loro di eseguire interventi, trattamenti e prestazioni di livello medio alto. Ovviamente le “non specialità di nicchia” in questo contesto perdono la loro capacità attrattiva.

Chi saranno quindi i nuovi Vulnologi? Il problema quindi al momento rimane aperto. Tuttavia ne possiamo disegnare il profilo:

“giovani, preparati, motivati, disponibili. Alla ricerca di uno spazio ‘specialistico’ non necessariamente istituzionale, in grado di trasferire le cure di queste patologie sul territorio”.

La ricerca è.....aperta.

Dr. Paolo Valle, UOC Chirurgia Generale, Ospedale Sant'Eugenio; ASL Roma 2

Per la corrispondenza:
paolo.valle@aslroma2.it

Ulcere vascolari degli arti inferiori: nuovi approcci ad una patologia antica. L'inquadramento clinico: cosa osservare

P. L. Antignani

Un meccanismo ischemico è alla base di tutte le lesioni ulcerative, sia quelle legate ad un insufficiente apporto ematico di un ampio distretto tessutale (ulcera arteriosa), sia quelle causate da una patologia ostruttiva dei piccoli vasi per fenomeni arteritici, immunitari, microangiopatici, infettivi.

Sono ischemiche anche le ulcere da flebostasi, causate dalla deposizione fibrinica pericapillare e da altri meccanismi patogenetici: la microangiopatia da stasi e l'aumentata pressione endoneurale sembrano, infatti, indurre un'ischemia con conseguenti alterazioni neurologiche a carico delle fibre A-alfa, A-beta, A-delta e delle fibre C-termoafferenti.

Sono da ischemia (relativa) le lesioni da pressione (ulcere da decubito). E lo sono, infine, le ulcere cosiddette miste, e cioè quelle da arteriopatia associata ad altre patologie, quali una stasi venosa.

Dal punto di vista classificativo le ulcere vascolari possono essere divise in ulcere venose, ulcere arteriose (aterosclerotiche, emboliche, burgeriane), ulcere diabetiche, ulcere miste, ulcere ipertensive, ulcere vasculitiche, ulcere linfatiche, ulcere angioplastiche, ulcere da decubito, ulcere iatrogene.

Secondo il tipo di interessamento si possono suddividere anche in:

- macroangiopatiche: ulcere flebostatiche (venose), ulcere arteriose (arteriopatie, burger, embolie), ulcere miste, ulcere angioplastiche;
- microangiopatiche: ulcere vasculitiche, ulcere ipertensive, ulcere neuropatiche (diabetiche), ulcere linfatiche, ulcere da decubito.

Ogni tipo di ulcera presenta delle caratteristiche cliniche che consentono di porre una diagnosi differenziale corretta che ovviamente deve essere suffragata da indagini diagnostiche specifiche.

Le ulcere arteriose si presentano come lesioni eritemato-cianotiche con sede periungueale, base dita, salienze ossee più esposte a traumi, quali malleolo, calcagno, teste metatarsali. La forma è regolare, le dimensioni sono piccole all'esordio con progressivo aumento. Sono molto dolenti, soprattutto in clinostatismo (dolore notturno), alleviate dalla posizione ortostatica (Fig. 1).

Le ulcere diabetiche hanno come sede prevalente il piede, in corrispondenza di punti di appoggio e contatto, per una alterata distribuzione del peso corporeo dato dalla neuropatia sensitivo-motoria. Presentano bordi spessi, duri, callosi, estroflessi, irregolari, con fondo giallastro, necrosi colliquata e maleodorante per contaminazione batterica. È frequente la tendenza alla gangrena (Fig. 2).

Le ulcere ipertensive colpiscono prevalentemente i soggetti di sesso femminile con ipertensione prevalentemente diastolica. Hanno insorgenza improvvisa con cute perilesionale eritemato-cianotica. Presentano sede tipica alla faccia antero-esterna di gamba, III medio-inferiore. L'aspetto è quello di una placca necrotica, secca, nerastra, superficiale, ben aderente. Sono molto dolenti, prevalentemente nelle ore notturne, a tipo puntorio o urente. Hanno evoluzione molto lenta, anche di anni (Fig. 3).



Fig. 1. *Ulcere arteriose.*



Fig. 2. *Ulcere diabetiche.*



Fig. 3. *Ulcere ipertensive.*

Le ulcere venose hanno sede tipica perimalleolare interna o esterna, forma varia, grandezza e numero variabile. È presente una desquamazione lamellare della cute perilesionale. Spesso si rileva sofferenza annessiale con alterazioni delle secrezioni sebacee e sudorali (Fig. 4).

Le ulcere vasculitiche si presentano come lesioni multiple, inizialmente tipo porpora, ad evoluzione vescicolare e successivamente necrotica. In genere le lesioni sono molto dolenti e di piccole dimensioni, a stampo, con bordi eritematosi, irregolari, piani, con fondo necrotico (Fig. 5).

Le ulcere linfatiche sono una evenienza rara e tardiva dei linfedemi e si instaurano su precedenti lesioni linforragiche, bollose o fistolose.

Le ulcere da decubito sono prevalenti in sedi con superficialità dei piani ossei (aree

sacrali, tuberosità ischiatiche e trocanteriche, malleolo, calcagno). Si presentano come zone di eritema cianotico iniziale, su cute fredda, con successiva formazione di bolle sierohemorragiche con evoluzione in rottura e perdita di sostanza sempre più profonda.

Altre ulcere vascolari sono quelle iatrogene da farmaci per uso generale (ergotamina, bromo e iodio, cortisone, idrossiurea, dicumarolici, eparina, β bloccanti) e locale, da terapia sclerosante, da stravasamento di liquido radiopaco, da iniezione di silicone, da stravasamento di citostatici, da iniezione di narcotici, da iniezione di vasocostrittori, da iniezioni accidentali endo e periarteriose di preparati oleosi (Fig. 6).

Definire correttamente il quadro clinico obiettivo e identificare le cause della lesione trofica consente di impostare la specifica terapia sia sistemica che locale.



Fig. 5. *Ulcere vasculitiche.*



Fig. 4. *Ulcere venose.*

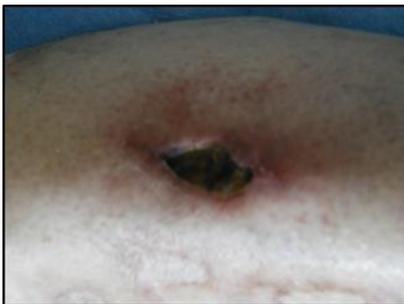


Fig. 6. *Ulcera iatrogena.*

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

AA vari. Wound Bed Preparation nella pratica clinica. Documento di posizionamento European Wound Management Association. London: MEP Ltd, 2004.

Antignani PL. *Ulcere vascolari, vademecum.* Torino: Ed. Minerva Medica, 2007.

Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl A, et al. Negative pressure wound therapy. Overview, challenges and perspectives. *J Wound Care* 2017; 26 (Suppl. 3): S1-S113.

Apollonio A, Antignani PL, Di Salvo M, et al. A large Italian observational multicentre study on vascular ulcers of the lower limbs. *Int Wound J* 2016; 13: 27-34.

Bekara F, Vitse J, Fluieraru S, et al. New techniques for wound management: A systematic review of their role in the management of chronic wounds. *Arch Plast Surg* 2018; 45: 102-10.

Cullen B, Watt PW, Lundqvist C, et al. The role of oxidised regenerated cellulose/collagen in chronic wound repair and its potential mechanism of action. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 1544-56.

Davidson-Kotler E, Sharma V, Kang NV, García-Gareta E. A universal classification system of skin substitutes inspired by factorial design. *Tissue Eng Part B Rev* 2018; 24: 279-88.

Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 347-52.

Ferrer-Sola M, Sureda-Vidal H, Altimiras-Roset J, et al. Hydrosurgery as a safe and efficient debridement method in a clinical wound unit. *J Wound Care* 2017; 26: 593-9.

Greaves NS, Iqbal SA, Hodgkinson T, et al. Skin substitute-assisted repair shows reduced dermal fibrosis in acute human wounds validated simultaneously by histology and optical coherence tomography. *Wound Repair Regen* 2015; 23: 483-94.

Greer N, Forman NA, MacDonald R, et al. Advanced wound care therapies for nonhealing diabetic, venous and arterial ulcers: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013; 159: 532-42.

Piaggese A, Lauchli S. Advanced therapies in wound management. *J Wound Care* 2018; 27: 23-30.

Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Rep Reg* 2003; 11: 1-28.

Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL. Preparing the wound bed-debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ost Wound Manag* 2000; 46: 14-35.

Strohal R, Apelqvist J, Dissemond J, et al. EWMA document: Debridement. *J Wound Car* 2013; 22

(Suppl. 1): S1-S52.

Van der Veen V, van der Wal M, van Leeuwen M, Ulrich M, Middelkoop E. Biological background of dermal substitutes. *Burns* 2010; 36: 305.

Prof. Pier Luigi Antignani, Direttore Centro Vascolare Nuova Villa Claudia, Roma

Per la corrispondenza:
antignanipl@gmail.com

Il Diabete: una sfida ulteriore

M. Cavallini

Il piede diabetico rappresenta una delle complicanze più severe del diabete mellito (DM) oltre che la prima causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori; si stima, infatti, che ogni anno più di un milione di persone con DM siano sottoposte a trattamento demolitivo come conseguenza di questa condizione. Il management del piede diabetico è oggetto di Linee Guida che, tuttavia, lasciano aperte questioni di gestione delle lesioni per le quali le raccomandazioni relative ad alcuni aspetti non raggiungono un forte livello di evidenza. Ciò rappresenta, oltre che una potenziale fonte di incertezza decisionale, uno spunto da cui partire per chiarire aspetti legati al management di questi pazienti nella realtà italiana.

Diabete mellito: inquadramento della patologia e complicanze ad essa associate

Il diabete mellito (DM) comprende un gruppo di disturbi metabolici, causati da una complessa interazione di fattori genetici, immunologici ed ambientali, che condividono il fenotipo dell'iperglicemia a larghissima diffusione nel mondo ed è caratterizzato da complessità nosografica, patogenetica (distruzione delle cellule beta pancreatiche e carenza insulina nel tipo 1, insulino-resistenza, anomala increzione insulinica ed eccessiva produzione epatica di glucosio nel tipo 2) e clinica.

La patologia si rende, infatti, responsabile di modificazioni fisiopatologiche sistemiche, talvolta severe e disabilitanti, note come complicanze micro- e macrovascolari, che impattano notevolmente sul paziente e sul Sistema Sanitario Nazionale, rappresentando la causa principale di insufficienza renale terminale, neuropatia sensitiva, cecità ed amputazioni non traumatiche degli arti inferiori, nonché la concausa nel 40-50% dei casi di infarto ed ictus. L'incidenza di DM è in aumento a livello

mondiale, con circa 250.000 nuovi caso/anno, riconducibile prevalentemente all'invecchiamento della popolazione ed all'incremento di fattori predisponenti (tra cui sovrappeso, obesità e sedentarietà) rappresentando, quindi, una delle principali cause di morbilità e mortalità. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la prevalenza di DM è pari a 52 milioni di persone affette in Europa e 346 milioni nel mondo, con una notevole variabilità in funzione dell'area geografica. In Italia, i dati ISTAT 2015 affermano che ad essere diabetico è il 5.4% della popolazione^{1, 2}, di cui il 90% è rappresentato dal DM tipo 2 ed il 10% dal DM tipo 1. Le complicanze croniche del DM sono responsabili della maggior parte dei casi di morbilità e mortalità dovuti alla patologia e vengono suddivise in complicanze vascolari, ulteriormente classificate in microvascolari (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e macrovascolari (coronaropatia, arteriopatia periferica e malattia cerebrovascolare) e non vascolari, che annoverano alterazioni cutanee ed infezioni.

La Sindrome del Piede Diabetico: prevalenza, patogenesi e relative complicanze

Il piede diabetico, una delle complicanze più severe del DM, è definito dalla presenza di aree di ulcerazioni e/o distruzione dei tessuti profondi associate ad un grado variabile di neuropatia ed arteriopatia periferica. Rappresenta la prima causa di amputazione non traumatica degli arti inferiori (che nell'85% dei casi è preceduta da ulcerazioni) nonché un frequente motivo di ricovero in questi pazienti^{3, 4} ed un fattore indipendente prognostico negativo nell'aspettativa di vita⁵. Prevalenza ed incidenza delle ulcere nel piede diabetico sono variabili e spesso discordanti. Complessivamente, si stima che in Europa la

prevalenza di lesioni ulcerative al piede in pazienti diabetici sia pari al 5.5% di cui circa il 70% va incontro a guarigione mentre poco meno del 30% esita in amputazione⁶. Si stima che globalmente, ogni 20 secondi, un paziente perda una porzione maggiore di arto od una più distale e periferica a causa di tale patologia⁴. I fattori di rischio per lo sviluppo di lesioni ulcerative al piede includono in generale il sesso maschile, tabagismo, DM tipo 2, età avanzata, durata di malattia superiore a 10 anni, neuropatia periferica e/o arteriopatia obliterante a carico degli arti inferiori, ipertensione, retinopatia, nefropatia diabetica, scarso controllo glicemico, anamnesi positiva per precedenti ulcerazioni, morfologia e struttura anomala del piede (presenza di anomalie ossee, callosità, ispessimenti ungueali), uso di calzature inappropriate, basso livello economico e culturale. Le complicanze a carico degli arti inferiori nei pazienti diabetici hanno una patogenesi multifattoriale che coinvolge diversi aspetti; tra questi la neuropatia e vasculopatia periferica rivestono un ruolo fondamentale. La neuropatia periferica, interferendo con la nocicezione, determina ipoestesia predisponendo, quindi, a traumi senza che il paziente avverta dolore. Inoltre, l'alterazione della capacità propriocettiva, causando un'anomalia di carico in fase di deambulazione, determina stress biomeccanico, sofferenza a livello dermico con conseguente ipossia cellulare, emorragie sottocutanee ed ulcerazioni tissutali; infine, la neuropatia autonoma, che si manifesta con anidrosi ed alterazioni della circolazione superficiale, predispone a secchezza cutanea e fissurazioni. La sofferenza muscolare più periferica, inoltre, comporta una prevalenza della muscolatura più prossimale che favorisce lo sviluppo di atteggiamenti strutturali a rischio di lesione quali il dito a martello, il piede cavo e la sub-/lussazione metatarso falangea. In alcuni casi di piede neuropatico la fragilità delle strutture ossee espone alla frattura di zone del mesopiede o del retropiede (il piede di Charcot).

L'arteriopatia periferica è presente nel 50% dei pazienti con ulcera del piede diabetico ed è generalmente causata da aterosclerosi con diminuzione od interruzione del flusso ematico in una o più delle principali arterie dell'arto inferiore⁷. Tuttavia, un tasso ristretto di tali ulcerazioni (<1/5) è puramente su base ischemica, essendo la maggior parte di esse neuropatiche o neuro-ischemiche (ovvero causate da neuropatia ed ischemia combinate)⁸. Le ulcerazioni neuropatiche si caratterizzano per sede (in zone di iper carico o di frizione come le teste metatarsali), morfologia (margini irregolari con margini perilesionali ipercheratosici) e mancanza di dolore. Differente è, al contrario, l'aspetto dell'ulcerazione su base vascolare che tipicamente ha sede in zone come il tallone o le estremità delle dita e presenta margini regolari, ben definiti con cute perilesionale atrofica, desquamante ed il più delle volte è accompagnata da dolore intenso o che si esacerba con il decubito supino⁹. L'inquadramento della patologia è indispensabile per un'adeguata gestione delle lesioni ulcerative e delle complicanze ad esse associate. L'infezione dell'ulcera è, infatti, una grave condizione che aumenta notevolmente il rischio di amputazione. La diagnosi clinica di infezione acuta può essere posta in presenza di almeno 2 classici segni di infiammazione locale tra cui rossore, gonfiore, dolore, indurimento/edema, calore al termotatto o essudato purulento. Non meno insidiosa la progressione di questa fase acuta in quella cronica, dove la presenza di biofilm rappresenta una condizione da trattare con attenzione perché in grado di ostacolare e ritardare per mesi i fisiologici processi della guarigione tessutale.

Il Team multidisciplinare

Le cause responsabili delle ulcere al piede nei pazienti diabetici sono complesse, tanto da parlare oggi di Sindrome del piede diabetico, e richiedono l'impegno di molteplici figure, con vari interventi da realizzare nell'ambito di un periodo di

assistenza prolungato. Gli operatori sanitari esperti in differenti specialità devono, quindi, essere coinvolti nella gestione del piede diabetico, al fine di dare un contributo specifico in relazione al proprio settore di esperienza. Il management del piede diabetico ha come obiettivo primario la prevenzione di ulcere e come secondario quello di evitare estensione del quadro infettivo locale, della progressione della sofferenza tissutale e del ricorso all'amputazione minore o maggiore (conseguenti alla presenza di un'ulcera nell'85% dei casi) al fine di ridurre l'inevitabile impatto economico e psicosociale. A fronte dell'eterogenea complessità della patologia, quindi, si rende necessaria una gestione multidisciplinare che garantisca un'efficace collaborazione tra le numerose figure professionali coinvolte^{10, 11}, a cui si aggiunge la necessità di responsabilizzare ed educare il paziente all'autogestione mediante cura del piede e l'uso di calzature adeguate. L'aderenza alle indicazioni terapeutiche e di medicazione, del paziente, dei familiari e del caregiver a domicilio, infatti, rappresentano un punto critico e nodale per la riuscita del programma terapeutico. Il modello assistenziale deve, quindi, prevedere la cooperazione tra diversi professionisti a livello ospedaliero e sul territorio nelle diverse fasi della prevenzione o di cura dell'ulcera (medico di Medicina Generale, diabetologo, infettivologo, radiologo, neurologo, chirurgo generale, chirurgo vascolare, ortopedico, infermiere, dietista, podologo, tecnico ortopedico, psicologo e/o psichiatra e farmacista) che operino al fine di garantire la presa in carico del paziente in una visione olistica che contempli modalità comunicative e relazionali adeguate¹². La presenza di un team multidisciplinare per la cura del piede diabetico ha dimostrato un 49-85% di riduzione nel tasso di amputazione^{12, 13}.

La corretta gestione di una lesione periferica più grave, poi, è condizionata da due principali criticità: da un lato i costi

sanitari¹⁰, correlati al trattamento conservativo che spesso richiede l'ospedalizzazione del paziente, dall'altro i dati della letteratura che evidenziano, oltre alle spese relative alla fase di protesizzazione e di riabilitazione psico-fisica, un aumentato tasso di mortalità tra i pazienti di età più avanzata sottoposti ad amputazione maggiore. In questo contesto, proprio per la disomogeneità di approcci e risorse disponibili sul territorio, si sottolinea la necessità di attenersi alle Linee Guida, che rappresentano, comunque, uno strumento di buona pratica clinica convalidato da *panel* di esperti, oltre che di tutela per il clinico chiamato a gestire situazioni complesse non scevre di risvolti medico-legali.

Tuttavia, nonostante il management del piede diabetico sia oggetto di specifiche raccomandazioni, restano aperte questioni di gestione delle lesioni dove le linee di indirizzo non raggiungono un forte livello di evidenza mentre l'esperienza del singolo operatore può risultare determinante nell'adottare soluzioni consolidate e più efficaci per il singolo paziente.

Un potenziale obiettivo futuro è l'organizzazione di trial che si focalizzino sulle criticità per le quali, al momento, i dati in letteratura risultano insufficienti.

La gestione clinica di questi pazienti deve pertanto essere supportata da una adeguata organizzazione del territorio attraverso l'individuazione di PDTA specifici, della diffusione capillare ed utilizzo della telemedicina e di operatori sul territorio competenti e qualificati a svolgere le necessarie attività cliniche di prevenzione diagnosi e cura delle lesioni. In questo contesto il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per i pazienti diabetici con problemi del piede dovrà confrontarsi con la realtà degli operatori presenti, l'organizzazione e la modulistica già presenti nelle strutture del territorio e di terzo livello oltre che essere inquadrata nell'ambito delle indicazioni del documento **Finanziato**

dall'Unione Europea Nextgeneration E1J, Modelli e standard per lo sviluppo dell'Assistenza Territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale tra cui:

“2. SVILUPPO DELL'ASSISTENZA TERRITORIALE NEL SSN”.

Il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), uno dei primi al Mondo per qualità e sicurezza, istituito con la legge n. 833 del 1978, si basa su tre principi fondamentali: universalità, uguaglianza ed equità. Il perseguimento di questi principi richiede un rafforzamento della sua capacità di operare come un sistema vicino alla comunità, progettato per le persone e con le persone.

In tale ottica e contesto si inserisce la necessità di potenziare i servizi assistenziali territoriali per perseguire la garanzia dei LEA, riducendo le disuguaglianze, e contestualmente costruendo un modello di erogazione dei servizi condiviso ed omogeneo sul territorio nazionale.

L'Assistenza Primaria rappresenta la prima porta d'accesso ad un servizio sanitario. Essa rappresenta infatti l'approccio più inclusivo, equo, conveniente ed efficiente per migliorare la salute fisica e mentale degli individui, così come il benessere della società. La Direzione Generale della Commissione Salute Europea (DG SANCO), nel 2014, definisce l'Assistenza Primaria come: *“l'erogazione di servizi universalmente accessibili, integrati, centrati sulla persona in risposta alla maggioranza dei problemi di salute del singolo e della comunità nel contesto di vita. I servizi sono erogati da équipe multiprofessionali, in collaborazione con i pazienti e i loro caregiver, nei contesti più prossimi alla comunità e alle singole famiglie, e rivestono un ruolo centrale nel garantire il coordinamento e la continuità dell'assistenza alle persone”*.

Il SSN persegue, pertanto, questa visione mediante le attività distrettuali, la pianificazione, il rafforzamento e la

valorizzazione dei servizi territoriali, in particolare:

- attraverso lo sviluppo di strutture di prossimità, come le Case della Comunità, quale punto di riferimento per la risposta ai bisogni di natura sanitaria, sociosanitaria a rilevanza sanitaria per la popolazione di riferimento;
- attraverso il potenziamento delle cure domiciliari affinché la casa possa diventare il luogo privilegiato dell'assistenza;
- attraverso l'integrazione tra assistenza sanitaria e sociale e lo sviluppo di équipe multiprofessionali che prendano in carico la persona in modo olistico, con particolare attenzione alla salute mentale e alle condizioni di maggiore fragilità (*"Planetary Health"*); con logiche sistematiche di Medicina di iniziativa e di presa in carico, attraverso la stratificazione della popolazione per intensità dei bisogni;
- con modelli di servizi digitalizzati, utili per l'individuazione delle persone da assistere e per la gestione dei loro percorsi, sia per l'assistenza a domicilio, sfruttando strumenti di telemedicina e telemonitoraggio, sia per l'integrazione della rete professionale che opera sul territorio e in ospedale; attraverso la valorizzazione della co-progettazione con gli utenti;
- attraverso la valorizzazione della partecipazione di tutte le risorse della comunità nelle diverse forme e attraverso il coinvolgimento dei diversi attori locali (Aziende Sanitarie Locali, Comuni e loro Unioni, professionisti, pazienti e loro caregiver, associazioni/organizzazioni del Terzo Settore, ecc.).

In questo ambito le farmacie convenzionate con il SSN, ubicate uniformemente sull'intero territorio nazionale, costituiscono presidi sanitari di prossimità e rappresentano un elemento fondamentale ed integrante del Servizio sanitario nazionale.

In particolare, la rete capillare delle farmacie convenzionate con il SSN assicura quotidianamente prestazioni di servizi

sanitari a presidio della salute della cittadinanza: in tale ambito vanno inquadrare la dispensazione del farmaco, per i pazienti cronici la possibilità di usufruire di un servizio di accesso personalizzato ai farmaci, la farmacovigilanza, le attività riservate alle farmacie dalla normativa sulla C.d. "Farmacia dei Servizi" (D. Lgs. 153/2009) e l'assegnazione delle nuove funzioni, tra le quali le vaccinazioni anti-Covid e antinfluenzali, la somministrazione di test diagnostici a tutela della salute pubblica. Quanto appena descritto, circa le attività svolte dalle farmacie, si innesta integralmente con le esigenze contenute nel PNRR riguardanti l'assistenza di prossimità, l'innovazione e la digitalizzazione dell'assistenza sanitaria. Il presente documento definisce modelli organizzativi, standard e le principali tematiche connesse agli interventi previsti nell'ambito della Missione 6 Component I "Reti di prossimità, strutture e telemedicina per l'assistenza sanitaria territoriale" del PNRR, che sono considerate in una ottica più ampia ed integrata anche attraverso l'analisi di strumenti e ruoli trasversali propedeutici al potenziamento dell'assistenza territoriale.

BIBLIOGRAFIA

1. Ufficio Centrale di Statistica. Il Sistema Statistico Nazionale (SISTAN). 2015. http://ucs.interno.gov.it/ucs/contenuti/Il_sistema_statistico_nazionale_sistan-168222.htm.
2. Gnavi R, Karaghiosoff L, Balzi D, et al. Diabetes prevalence estimated using a standard algorithm based on electronic health data in various areas of Italy. *Epidemiol Prev* 2008; 32 (3 Suppl): 15-21.
3. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, Van Netten JJ; International Working Group on the Diabetic Foot. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32 Suppl 1: 2-6.
4. Federacion Mexicana de Diabetes. IDF DIABETES ATLAS. Eighth edition 2017. <https://fmdiabetes.org/atlas-idf-2017/>
5. Taylor SM, Johnson BL, Samies NL, et al. Contemporary management of diabetic neuropathic foot ulceration: a study of 917 consecutively treated limbs. *J Am Coll Surg* 2011; 212: 532-45; discussion 546-8.
6. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2017; 49: 106-16.
7. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333-41.
8. The International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF Guidelines on the classification of diabetic foot ulcers. <https://iwgdfguidelines.org>.
9. Boulton AJM Clinical presentation and management of diabetic neuropathy and foot ulceration. *Diabet Med* 1991; 8: S52-7.
10. Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaite A, Vileikyte L, Boulton AJ. Benefits of a multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1428-31.
11. Hamonet J, Verdier-Kessler C, Daviet JC, et al. Evaluation of a multidisciplinary consultation of diabetic foot. *Ann Phys Rehabil Med* 2010; 53: 306-18.
12. Giusti A, Gawronski O, Maggini M. Gestione integrata del diabete: indagine qualitativa sulla percezione dell'adeguatezza e sui bisogni informativi. *ISS* 2009; Rapporti ISTISAN 09/35.
13. Pimouguet C, Le Goff M, Thiébaud R, et al. Effectiveness of disease-management programs for improving diabetes care: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 115-27.

Prof. Marco Cavallini, Professore Associato di Chirurgia, Direttore Master Universitario Gestione delle Lesioni Cutanee (Wound Care); Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e di Medicina Traslazionale, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza:
marco.cavallini@uniroma1.it

Flebotonici e integratori: criteri di scelta

G. Avruscio

La malattia venosa cronica (MVC) è una condizione ad elevata prevalenza, con importanti effetti su qualità della vita, rischio di progressione della malattia verso classi cliniche più avanzate, perdita di giorni lavorativi ed impegno di risorse sanitarie (costi diretti e indiretti)¹⁻¹⁴. Nonostante questi dati, la MVC, soprattutto nelle classi cliniche più basse, secondo la classificazione CEAP (*Comprehensive Classification System for Chronic Venous Disorders*), riceve ancora scarsa attenzione, sia da parte dei pazienti che da parte degli operatori.

Della MVC ne conosciamo i sintomi: Formicolio, bruciore, dolore, crampi muscolari, tensione, sensazioni pulsanti o di pesantezza, prurito cutaneo, gambe affaticate o stanche. Ne conosciamo i segni obiettivi: teleangiectasie, vene reticolari, varici tronculari, edemi declivi, discromie e distrofie cutanee fino alle ulcere. Ne conosciamo la classificazione internazionale²⁻³:

- classe 0: assenza di segni clinici visibili palpabili di malattia venosa
- classe 1: presenza di teleangiectasie o vene reticolari
- classe 2: presenza di vene varicose
- classe 3: presenza di edema
- classe 4: turbe trofiche di origine venosa:
 - a: pigmentazione, eczema,
 - b: lipodermatosclerosi, atrofia bianca
- classe 5: come classe 4 con ulcere cicatrizzate
- classe 6: come classe 4 con ulcere in fase attiva.

E sappiamo che emodinamica e infiammazione lavorano come una doppia leva sincronizzata dall'esordio dei sintomi, alla patologia varicosa, sino alle forme più severe delle ulcere venose croniche. Tutti questi fattori sono esacerbati dalla disfunzione della pompa muscolare

periferica. Tali fenomeni si ripercuotono sul microcircolo, sviluppando la microangiopatia venosa, con le conseguenze delle discromie e distrofie cutanee, delle fibrosi del tessuto sottocutaneo ("lipodermatosclerosi"), fino all'ulcera attiva. La malattia venosa cronica è sintomatica in tutte le fasi, anche a partire dalla comparsa della malattia, e anche prima della comparsa dei segni venosi.

Il processo infiammatorio ha un ruolo chiave nel determinismo della lesione dell'endotelio parietale venoso, dell'ipertensione venosa e della disfunzione valvolare⁴. L'interesse della ricerca infatti si è spostato verso l'azione esercitata dai farmaci venoattivi sui processi infiammatori cronici, che possono colpire grandi e piccoli vasi venosi oltre che l'apparato valvolare. Inibire quindi il processo infiammatorio diventa essenziale per bloccare la progressione della MVC⁵.

Recentemente, grazie agli studi della letteratura, sono state scoperte alcune importanti possibili correlazioni tra MVC e cardiopatia. Il *Gutenberg Health Study*⁶ è uno studio prospettico, osservazionale condotto in Germania dal 2012 al 2017 volto a:

- fornire stime sulla prevalenza dell'Insufficienza Venosa Cronica (C3-C6) in funzione dell'età e del sesso nella popolazione;
- valutare il peso dei fattori di rischio Cardio-Vascolare e delle comorbidità nella Malattia Venosa Cronica;
- valutare l'impatto dell'Insufficienza Venosa Cronica sulla popolazione generale;
- ha coinvolto 10.664 partecipanti (C0-C6) di età compresa tra 40-80 anni;
- la visita a cui venivano sottoposti i partecipanti prevedeva controlli per un totale di 5-h;
- l'Insufficienza Venosa Cronica era presente in 4603 individui, di cui 3361 (C3) e 1242 (C4- C6);

- il rischio di eventi cardiovascolari è stato calcolato utilizzando il Framingham 10-year risk score for cardiovascular disease.

Secondo tale studio, l'Insufficienza Venosa Cronica, nello stadio C3-C6 della classificazione CEAP, è stata indipendentemente associata alla presenza di disturbi cardiovascolari clinicamente evidenti.

Questa relazione era proporzionalmente crescente negli stadi CEAP più avanzati e più pronunciata negli individui con Insufficienza Venosa Cronica sintomatica. È stato rilevato che il rischio cardiovascolare medio aumenta al peggiorare dell'Insufficienza Venosa Cronica e che l'insufficienza venosa cronica è associata ad un rischio maggiore di morti per tutte le cause.

Lo studio quindi suggerisce l'esistenza di un legame tra Insufficienza Venosa Cronica e Malattia Cardiovascolare, dimostra la capacità predittiva di morte per tutte le cause dell'Insufficienza Venosa Cronica e sottolinea l'impatto clinico dell'Insufficienza Venosa Cronica al di là degli aspetti estetici. L'endotelio vascolare regola infatti l'omeostasi sia arteriosa che venosa ed è ampiamente dimostrato come i fattori di rischio cardiovascolare portano alla disfunzione endoteliale sistemica. Queste nuove evidenze sostengono l'importanza di valutare le gambe dei pazienti, considerando in modo precoce i segni della malattia venosa cronica. Già nel 2003 era stata descritta per la prima volta da Prandoni e coll. dell'Università di Padova la potenziale associazione tra malattia tromboembolica venosa e aterosclerosi⁷. La trombosi venosa ed arteriosa sono state a lungo considerate due entità fisiopatologiche completamente separate, a ragione delle ovvie differenze anatomiche e dei distinti quadri clinici di presentazione. Numerosi elementi inducono a ritenere che tra trombosi venosa ed arteriosa ci sia un legame rimasto a lungo insospettato. Innanzitutto

le due condizioni hanno parecchi fattori di rischio in comune come l'età, l'obesità, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'ipertrigliceridemia e la sindrome metabolica. In secondo luogo ci sono molte condizioni morbose che espongono al rischio simultaneo di trombosi sia in ambito venoso che arterioso, tra queste la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, l'iperomocisteinemia, i tumori maligni, gli stati infettivi e le terapie ormonali. Infine, numerosi studi condotti in epoca recente hanno dimostrato che i pazienti con tromboembolismo venoso sono esposti, nei confronti di popolazioni di controllo, ad un rischio aumentato di eventi trombotici arteriosi. Si può ipotizzare che le due modalità di evento trombotico siano innescate da stimoli biologici capaci di attivare simultaneamente la cascata coagulativa ed i meccanismi flogistici sia nel settore venoso che in quello arterioso della circolazione (Tab. 1)⁷.

Un altro studio padovano⁸ ha valutato l'associazione tra trombosi venosa residua (RVT) e aterosclerosi subclinica in una coorte di pazienti con TVP idiopatica (o associata a deboli fattori di rischio). Il rilevamento ecografico della TVP dopo un episodio di TVP prossimale non provocato o innescato da deboli fattori di rischio è risultato associato a una maggiore prevalenza di aterosclerosi subclinica.

Ancora più recentemente in uno studio⁹ che ha preso in considerazione 116 pazienti con TVP spontanea e senza aterosclerosi sintomatica, è stata eseguita l'EcoColorDoppler delle arterie carotidi per il rilevamento della placca e la valutazione dello spessore intima-media (IMT) e l'indice caviglia-braccio (ABI). Cinquantasette pazienti (M/F 19/38, fascia di età 54–78 anni) avevano una TVP distale e 59 (M/F 24/35, fascia di età 51–73 anni) avevano una TVP prossimale. Un gruppo di 57 soggetti (M/F 21/36, fascia di età 64–70 anni) ha agito come controllo. Tali risultati hanno rivelato che potrebbe esserci un'associazione tra TVP

distale spontanea e aterosclerosi asintomatica e hanno confermato l'associazione nota tra TVP prossimale idiopatica e aterosclerosi asintomatica. È chiaro che sono necessari studi più ampi per confermare questi risultati oltre che per valutarne le implicazioni cliniche.

Questi recenti studi scientifici propendono quindi per un'associazione tra patologia venosa nelle sue varie forme di presentazione, dalle prime fasi della malattia venosa cronica, trombosi venosa e sindrome post-trombotica, alla patologia arteriosa e cardiovascolare. Alla luce di queste importanti considerazioni, risulta pertanto di fondamentale importanza non sottovalutare i sintomi e i segni della patologia venosa già nelle sue fasi iniziali, ricorrendo a tutte le armi di terapia medica che le linee guida ci mettono a disposizione.

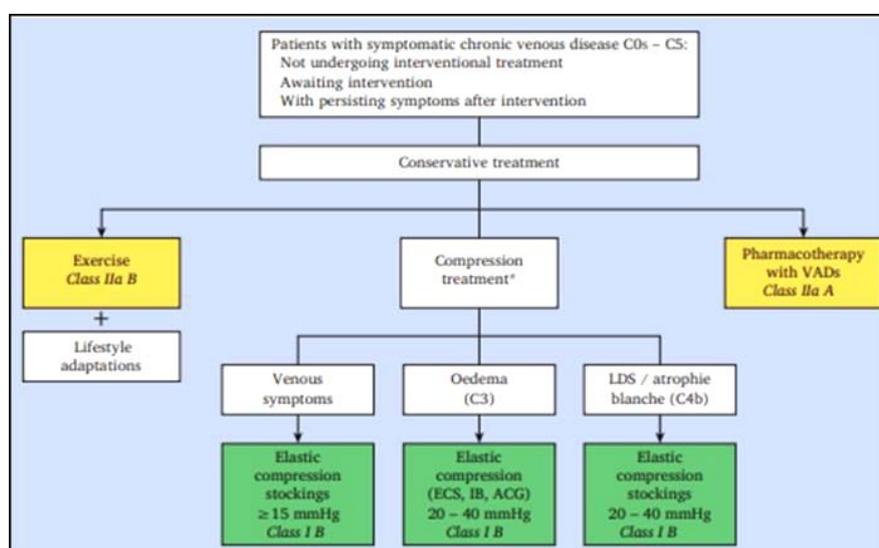
Primum Movens della terapia della MVC è lo stile di vita, comprendente una corretta alimentazione ed una altrettanto sana attività fisica, riducendo il sovrappeso e contrastando l'obesità. La terapia farmacologica deve intervenire non solo nella cura della MVC, ovvero quando questa è in stadio clinico riconoscibile, avanzato, ma anche in stadio preclinico e preventivo. La terapia farmacologica deve quindi essere considerata in tutti gli stadi della malattia e non come alternativa ad altri trattamenti (chirurgici, endovascolari, compressivi). Devono essere utilizzate sostanze attive di provata efficacia clinica che vadano ad agire sui diversi target d'azione responsabili delle alterazioni venose, dei sintomi e dell'evoluzione clinica della MVC: *ridotto tono venoso, stasi del microcircolo, ridotto drenaggio linfatico, aumento della permeabilità capillare, infiammazione delle vene e delle valvole venose, depressione del reflusso veno-arteriolare e del disturbo della vasomozione, cuffia di fibrina pericapillare*¹⁰. Nelle Linee Guida pubblicate da *International Angiology*

del 2014 sul management della MVC¹¹, sono stati raccolti tutti i dati disponibili sulle implicazioni che i farmaci venoattivi possono avere sulla fisiopatologia della malattia venosa cronica: Parete venosa, Permeabilità capillare, Circolo linfatico, Infiammazione vascolare. Sono stati definiti 5 gruppi di farmaci venoattivi, con origine e posologia di trattamento: Flavonoidi, Alfa-Benzopironi, Saponine, Altri estratti da piante, Prodotti sintetici. Da una revisione Cochrane del 2016¹² veniva considerato l'Aminaphtone tra i farmaci venoattivi nella MVC e un suo aggiornamento nel 2020¹³ lo riteneva in grado di controllare efficacemente i sintomi e i segni dell'insufficienza venosa cronica. Nelle Linee Guida della *European Society for Vascular Surgery* del 2022¹⁴ viene ancora sottolineata l'importanza della terapia farmacologica ed elasto-compressiva nella gestione conservativa della MVC (Tab. 2) e indicate le seguenti sostanze attive con evidenza IIA tra le più efficaci sui segni e sintomi (Tab. 3).

Discorso a parte sono invece gli integratori alimentari che vengono spesso intesi come terapia e non come co-adiuvanti della dieta e/o di patologia. Sia le Linee Guida nazionali e internazionali che il Ministero della Salute, definiscono che *“gli integratori non hanno finalità di cura. Il loro ruolo può essere quello di favorire fisiologicamente le funzioni dell'organismo nell'intento di ottimizzarne il normale svolgimento. Funzioni alterate in senso patologico richiedono sempre il controllo e l'intervento del Medico, con la prescrizione all'occorrenza dei presidi terapeutici più indicati nel caso specifico per il recupero delle condizioni di normalità”*. Secondo la Direttiva 2002/46/CE attuata con Decreto Legislativo 169/2004, gli effetti fisiologici degli integratori vanno intesi come *ottimizzazione* di una funzione fisiologica e non come ripristino, correzione o modificazione di essa. Per la registrazione e la commercializzazione degli integratori infatti non sono richiesti studi pre-clinici e clinici.

Table 1 Main studies addressing the risk of arterial cardiovascular events in patients with VTE.				
Ref	Study design	Study population	Number	Findings
Becattini ^[65]	Prospective cohort	Idiopathic PE Secondary PE	209 151	Idiopathic PE risk factor of arterial cardiovascular events
Prandoni ^[67]	Prospective cohort	Idiopathic VTE Secondary VTE	1,063 856	Idiopathic VTE risk factor of arterial cardiovascular events
Schulman ^[68]	Extended follow-up of the DURAC study ^[23]	VTE patients General Swedish population	897	Higher mortality from myocardial infarction or stroke in VTE patients
Bova ^[69]	Retrospective cohort	DVT patients Controls	151 151	Idiopathic VTE risk factor of arterial cardiovascular events
Young ^[44]	Prospective cohort	DVT with residual thrombosis DVT with recanalized veins	173 143	Residual thrombosis risk factor of vascular death
Sorensen ^[65]	Population-based	VTE patients Controls	42,124 163,566	VTE risk factor of myocardial infarction or stroke
Spencer ^[66]	Population-based	Idiopathic VTE Controls	6,065 12,040	Idiopathic VTE in patients aged < 40 risk factor of myocardial infarction
Klok ^[65]	Prospective cohort	PE patients Suspected PE (not confirmed)	364 334	Idiopathic PE risk factor of subsequent arterial cardiovascular events
Barsoum ^[65]	Population-based	VTE patients Controls	1311 1511	VTE not a predictor of myocardial infarction
Madridano ^[65]	International RIETE registry	VTE patients	23,370	PE-related mortality lower than mortality due to ischemic events
Pasha ^[64]	Prospective cohort	DVT patients Suspected DVT (not confirmed)	244 991	Idiopathic DVT risk factor of subsequent arterial cardiovascular events

Tab. 1. Studi che riferiscono il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con VTE⁷.



Tab. 2. Pazienti con malattia venosa cronica sintomatica¹⁴.

Symptom or sign	Ruscus extracts	MPFF	Calcium dobesilate	Horse chestnut extract	Hydroxyethyl rutoside	Red vine leaf extract	Sulodexide
Pain	+	+	+	+	+	+	+
Heaviness	+	+	+		+		+
Fatigue	+		+				+
Feeling of swelling	+	+					
Cramps	+	+	+		+		+
Paresthesia	+						
Pruritus			+	+			
Oedema	+	+	+	+		+	

MPFF = micronised purified flavonoid fraction.

Tab. 3. Sostanze indicate dalle LG come più efficaci¹⁴.

BIBLIOGRAFIA

1. Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global Epidemiology of Chronic Venous Disease: A Systematic Review With Pooled Prevalence Analysis. *Ann Surg* 2021; 274: 971-6.
2. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 1995; 21: 635-45.
3. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248-52.
4. Castro-Ferreira R, Cardoso R, Leite-Moreira, Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. *Annals of Vasc Surg* 2018; 46: 380-93.
5. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology* 2005; 56 Suppl 1: S11-9.
6. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, et al. Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J* 2021; 42: 4157-65.
7. Prandoni P, Bilora F, Marchiori A, et al. An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 348: 1435-41.
8. Prandoni P, Ciammaichella M, Mumoli N, et al. An association between residual vein thrombosis and subclinical atherosclerosis: Cross-sectional study. *Thromb Res* 2017; 157: 16-9.
9. Adamo A, Spiezia L, Dalla Valle F, Avruscio G, Simioni P. Potential Association between Distal Deep Vein Thrombosis and Asymptomatic Atherosclerosis. *TH Open* 2021; 5: e585-e590.
10. Agus G.B, Allegra C, Arpaia G, De Franciscis S, Gasbarro V. Linee Guida. Collegio Italiano di Flebologia. Revisione 2013. *Acta Phlebologica* 2013; 14 (Suppl. 1 al n.2): 1-169.
11. Nicolaides A, Kakkos S, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs - guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2014; 33: 87-208.
12. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, et al. Phlebtonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4: CD003229.
13. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, et al. Phlebtonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 11: CD003229.
14. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, et al. 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2022; 63: 184-267.

Prof. Giampiero Avruscio, Direttore UOC
Angiologia, Ospedale-Università di Padova

Per la corrispondenza:
giampiero.avruscio@aopd.veneto.it

I prostanoïdi: possibilità e limiti

P. E. Mollo

Premessa

Già negli ultimi anni del secolo scorso, uno dei Maestri dell'Angiologia Italiana, Franco Pratesi, con grande acume scientifico e clinico affermava che: *“Tradizionalmente si tende a sovrapporre il concetto di ischemia di un distretto vascolare con quello di riduzione del flusso di sangue che perviene a quel distretto. Questo atteggiamento mentale, che può essere giusto in una rigorosa applicazione dei principi dell'idrodinamica, è lontano dalla realtà clinica. Soltanto nella ischemia acuta, la riduzione del flusso arterioso globale, è quasi l'unico fattore di tutto il processo morboso. Quando il flusso arterioso in un distretto vascolare scende bruscamente al di sotto dei livelli di guardia, la necrosi d'organo sopravanza e sommerge ogni problematica circolatoria: nella ischemia cronica invece, particolarmente nelle arteriopatie aterosclerotiche obliteranti degli arti, con valore paradigmatico, l'osservazione clinica perentoriamente segnala la frequente esistenza di una notevole discrepanza tra la riduzione del flusso globale del sangue a valle della obliterazione arteriosa ed entità delle lesioni tessutali”*. Quanto di seguito illustrato ed argomentato sul piano clinico, su quello fisiopatologico e, conseguentemente, su quello terapeutico confermano la brillante intuizione del grande Maestro toscano che individuava nel distretto microcircolatorio il fulcro della circolazione, attribuendo ad esso il ruolo di “cuore” periferico.

L'aterosclerosi, che rappresenta la causa più frequente di patologia arteriosa, è una malattia polidistrettuale, che può colpire vari distretti dell'organismo come il cardiaco, il cerebrale e quello degli arti (con netta prevalenza a carico degli inferiori), nonché il renale, l'addominale ed il retinico. Si caratterizza per la presenza delle lesioni aterosclerotiche rappresentate dalla “placca”

altrimenti definita ateroma, termine coniato nel lontano 1755 dal fisiologo svizzero Albrecht von Haller. L'aterosclerosi è una malattia a genesi multifattoriale, in cui giocano un ruolo fondamentale la componente genetica e l'infiammazione cronica delle arterie. La polidistrettualità può estrinsecarsi con differente espressività a seconda della multifattorialità e dei diversi fenotipi. Uno studio genetico può essere utile ad individuare la predisposizione e la suscettibilità all'aterosclerosi, sempre tenendo nel dovuto conto tutte quelle variabili ambientali ed estrinseche in grado di influenzare e modificare i tempi di progressione del processo aterosclerotico. Importante elemento patogenetico è rappresentato dalle situazioni emoreologiche nei vasi di trasporto e in quelli di distribuzione: le condizioni di turbolenza di flusso inducono la formazione di placche prevalentemente a livello delle biforcazioni. Su tali presupposti genetici ed emoreologici assumono un ruolo rilevante i classici fattori di rischio cardiovascolare, rappresentati da fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, iperdislipidemie, obesità, iperomocisteinemia e altre differenti condizioni trombofiliche. Tali fattori, in varia misura e diverso livello di gravità, agendo da stimoli aterogeni, possono innescare il processo aterogenetico, inducendo un danno della parete endoteliale, peraltro molto rilevante sotto il profilo fisiopatologico. Le alterazioni macrocircolatorie determinate dalla malattia aterosclerotica producono effetti sull'emodinamica microcircolatoria, come di seguito ampiamente esplicitato.

Definizione di ischemia critica cronica

Con la definizione di ischemia critica cronica degli arti inferiori (ICAI) si indica il quadro clinico caratterizzato da dolore a riposo e/o lesioni trofiche di diverso grado ed

estensione, coincidenti con gli stadi della insufficienza assoluta nelle classificazioni di Lérache-Fontaine (Fig. 1) e Rutherford (Fig. 2) quali ulcere e/o gangrene, insorte da oltre quindici giorni, secondarie ad arteriopatia ad evoluzione obliterante e sul piano emodinamico dai rilievi pressori sistolici < 50 mmHg alla caviglia e < 30 mmHg all'alluce. Sotto il profilo microcircolatorio si caratterizza per la riduzione distrettuale della tensione transcutanea di ossigeno (< 30 mmHg) a livello dell'avampiede interessato.

La diagnosi di ischemia critica (Fig. 3) si pone in presenza dei seguenti sintomi o segni peraltro correlati alle stadiazioni delle due classificazioni note di Lérache-Fontaine e di Rutherford:

- dolore a riposo a carico degli arti inferiori prevalentemente notturno ovvero in clinostatismo (III stadio sec. Lérache-

Fontaine o II grado cat. 4 Rutherford) che dura da oltre 15 giorni e che esige un trattamento analgesico;

- lesioni cutanee parcellari acrali (IV stadio sec. Lérache-Fontaine o III grado, cat. 5 Rutherford);
- lesioni cutanee estese o gangrena (IV stadio sec. Lérache-Fontaine o III grado, cat. 6 Rutherford).

A tale classificazione "ufficiale" molti esperti ritengono opportuno aggiungere anche il quadro della claudicazione "severa", intendendo con tale aggettivazione un intervallo di marcia libera dal dolore limitato ad un percorso di pochi passi.

Trattasi di una definizione che riunisce diverse stadiazioni cliniche che correlano ad un elevato rischio di amputazione e di morte, criticità che caratterizzano anche il quadro della claudicazione severa.



Fig. 1 e 2. Classificazione dell'arteriopatia obliterante cronica secondo Lérache-Fontaine (Fig. 1) e secondo Rutherford (Fig. 2).



Fig. 3. Diversa definizione di "ischemia critica" nel corso degli anni.

Epidemiologia

L'incidenza della ischemia critica d'arto è in Europa di circa 450 casi/milione di abitanti con un rischio relativo di amputazione del 50% nei pazienti non rivascularizzati e del 26% nei soggetti sottoposti a trattamenti di rivascularizzazione diretta o indiretta, mentre il rischio relativo di morte è rispettivamente del 50% e del 18%. Com'è noto gli interventi demolitivi d'arto sono gravati da una prognosi molto sfavorevole: circa il 30% dei pazienti decede entro i dodici mesi successivi, mentre un altro 30% raggiunge una parziale autosufficienza e solo il restante 30% realizza una condizione di totale autonomia ed autosufficienza. Permane tuttavia una notevole difficoltà nello studio delle popolazioni con ICAI in considerazione del notevole numero di pazienti persi nel corso dei vari follow-up o deceduti negli studi longitudinali: a questo consegue purtroppo una incompletezza dei dati raccolti. La percentuale dei pazienti affetti da arteriopatia periferica di tipo ostruttivo (AOCP) varia dal 3 al 10% nella popolazione nella fascia compresa tra i 50 e i 70 anni, ma raggiunge il 20% dopo i 70 anni. La storia naturale della AOCP se non tempestivamente diagnosticata e correttamente trattata, evolve verso l'ischemia critica (oltre il 5% nei 5 anni successivi alla diagnosi di AOCP). L'ICAI essenzialmente riconducibile alla condizione di arteriopatia obliterante cronica periferica comporta l'anticipazione del rischio di eventi cerebrovascolari a decorso sfavorevole negli individui a rischio quali diabetici, dislipidemicici, cardiopatici, fumatori, portatori di disordini congeniti o acquisiti della coagulazione, rispetto alla popolazione di controllo.

Fisiopatologia

La definizione di "ischemia critica" per quanto avanti argomentato implica il concetto di cronicità e pertanto deve essere distinta dai quadri ischemici acuti che conseguono, com'è noto, a trombosi ed embolia. L'ischemia critica cronica consegue

dunque ad una steno-ostruzione dei vasi di conduttanza e di distribuzione che determina una riduzione delle capacità di regolazione del microcircolo a soddisfare e garantire la richiesta di ossigeno e nutrienti dei tessuti. La *critical limb ischemia* (CLI) sopraggiunge quando le lesioni steno-ostruttive arteriose riducono il flusso ematico al punto che, nonostante i meccanismi di compenso quali la formazione di circoli collaterali di supplenza e/o l'attivazione di fattori vasodilatanti e antiaggreganti, le richieste nutritive dei vasi di scambio, non possono essere assicurate neanche in condizioni di riposo. Tale condizione determina pertanto uno spostamento in direzione "centrifuga" verso il microcircolo della fisiopatologia di questo quadro. Attraverso accurate valutazioni di vasomotilità, è stato dimostrato che le componenti motorie dell'unità microcircolatoria relative alla regolazione delle componenti endoteliali, neurogena e miogenica sono amplificate rispetto ad un soggetto normoperfuso, già nel paziente al II stadio: tale osservazione conferma che in presenza di un'arteriopatia ostruttiva a livello di un'arteria di trasporto, è proprio il microcircolo attraverso le sue capacità di vasomozione a mantenere un adeguato livello di perfusione tissutale. L'evoluzione verso le stadiazioni della insufficienza assoluta (III e IV di Fontaine – II e III grado Rutherford) si identifica con la perdita della capacità di compenso. In tali stadi evolutivi infatti la perfusione tissutale allo stadio II, appare già ridotta in condizioni di riposo ed i meccanismi di compenso mostrano variazioni meno ampie del soggetto normale. La riduzione della vasomotilità del microcircolo nel paziente critico determina un conseguente aumento del flusso microcircolatorio ad arto in postura declive (ragione per la quale il paziente già al terzo stadio di Fontaine suole assumere postura gravitazionale coatta per lenire il dolore, procurandosi anche un edema assolutamente dannoso per i tessuti già ipoperfusi); questa semplice osservazione

clinica conferma che i meccanismi di vasocostrizione che intervengono in tali condizioni posturali per ridurre l'incremento della pressione capillare siano compromessi. Da qui la condizione microemodinamica che favorisce uno stato di ipertensione capillare e di successiva formazione di edema pericapillare che esercita una compressione sull'unità microcircolatoria, limitando l'apporto di ossigeno ai tessuti e, più in generale, gli scambi tra compartimento microvascolare e ambiente interstiziale. Con il progredire di tale condizione, le alterazioni da funzionali diventano strutturali in quanto il distretto criticamente ipoperfuso va incontro ad una progressiva riduzione della densità della rete capillare fino ad una severa desertificazione con intuibile perdita delle funzioni nutritive normalmente assicurate dal distretto microcircolatorio. Nella fisiopatologia del quadro dell'ischemia critica cronica d'arto, oltre alle alterazioni morfo-strutturali dell'unità microcircolatoria, un ruolo importante è svolto anche dall'endotelio che, com'è noto, riveste un ruolo fondamentale nell'omeostasi microcircolatoria, in quanto attraverso la produzione di numerose molecole, partecipa attivamente ai processi emoreologici e coagulativi.

Infatti "l'organo" endotelio non è più considerato un semplice rivestimento "liscio" non trombogeno a protezione della superficie interna dei vasi e a diretto contatto con il sangue, quale semplice barriera tra flusso ematico e parete vasale ma, per il gran numero di funzioni e di attività svolte, rappresenta un vero "laboratorio" biochimico e funzionale. In condizioni patologiche l'eccesso di colesterolo e di grassi saturi determina la deposizione, nello strato intimale, di lipoproteine che "tappezzano" i proteoglicani del pavimento intimale fino a confluire in aggregati macromolecolari. L'ossidazione delle LDL da parte della parete vascolare (soprattutto da parte di prodotti macrofagici generati in seguito alla loro migrazione al di sotto dell'intima) determina la formazione delle mm-

LDL (LDL minimamente ossidate) che vengono endocitate dai macrofagi stessi tramite il recettore per le LDL. Una volta entrate nella cellula determinano la formazione di prodotti aldeidici che vengono rilasciati ed agiscono su altre LDL in circolo trasformando in OX-LDL (non più riconosciute dai recettori per le LDL ma riconosciute da recettori "scavenger" i quali, non avendo regolazione a feedback negativo, determinano la trasformazione dei macrofagi in cellule schiumose, caratteristica del tessuto aterosclerotico. Le OX-LDL sono in grado di attivare nelle cellule endoteliali la produzione e la migrazione sulla membrana di molecole di adesione quali le selectine, le VCAM1, le ICAM-1 e le molecole con proprietà chemiotattiche (MCP-1) nonché di fattore tissutale, espressione dell'endotelio danneggiato. In presenza di lesioni più significative e/o di placche ulcerate, si verifica l'adesione di piastrine sulla superficie intimale "denudata" fino all'apposizione di trombi parietali o intraluminali (suboccludenti o occludenti). A modificare in senso peggiorativo le normali condizioni emoreologiche concorrono fattori parietali, coagulativi, cellulari (adesività piastrinica deformabilità eritrocitaria, cellule muscolari lisce) e molecolari (fibrinogeno), pur in presenza di integrità del rivestimento endoteliale. Ad oggi tuttavia l'ipotesi più diffusamente accreditata è che l'endotelio rappresenti l'elemento fondamentale per l'inizio e la prosecuzione del processo aterosclerotico, da non intendersi tuttavia soltanto come il semplice "denudamento" parcellare del piano intimale a cui consegue l'adesione piastrinica, ma come una più complessa alterazione funzionale dell'endotelio (nota come disfunzione endoteliale) nella quale sono coinvolte numerose noxae patogene che innescano meccanismi di adesione e modificazioni emoreologiche. Queste conoscenze, derivate da una lettura approfondita e da una accurata interpretazione delle funzioni dell'organo endotelio, hanno condotto all'attuale definizione dell'aterosclerosi intesa quale processo infiammatorio a carico delle pareti

arteriose e sostenuto dalla "disfunzione" endoteliale. Una componente fondamentale dell'endotelio è rappresentata dal glicocalice, articolata struttura di "rivestimento" formata da un complesso di proteoglicani, glicosaminoglicani, glicoproteine e glicolipidi con carica elettrica negativa che, nel suo fenotipo fisiologico, costituisce una "interfaccia" biochimico-funzionale in grado di assicurare l'equilibrio omeostatico con il sangue circolante. Le fasi iniziali del processo aterosclerotico sembrano correlare con l'alterazione strutturale e funzionale del glicocalice, segnatamente la riduzione dei glicosaminoglicani (GAGs) ritenuta responsabile dei fenomeni di adesione delle cellule infiammatorie a cui conseguono i processi di formazione della placca aterosclerotica facilitata dall'aumentata permeabilità endoteliale. Nei quadri di insufficienza arteriosa periferica, la riduzione della portata ematica responsabile del danno tissutale d'organo è indotta in un'alta percentuale di casi, dalla presenza di placche aterosclerotiche (80-90% dei casi). Come avanti argomentato, l'ateroma è sede di processi di aggregazione piastrinica e di attivazione della cascata coagulativa responsabili delle modificazioni della portata e dell'emoreologia. L'emodinamica può risultare in varia misura alterata, in quanto la velocità di scorrimento a livello del tratto stenotico aumenta in misura direttamente proporzionale alla severità del grado di stenosi, riducendosi in modo significativo a valle della lesione parallelamente alla diminuzione della pressione arteriosa distrettuale. La formula di Hagen-Poiseuille correla parametri emodinamici ed emoreologici quali la portata, la differenza di pressione a monte e a valle delle stenosi, la viscosità e la lunghezza del vaso. La viscosità, insieme al gradiente tensivo e al calibro vasale, costituisce uno dei parametri modificabili, anche se nelle arterie di grande e medio calibro presenta scostamenti dalla norma solitamente modesti (salvo rari casi come ad esempio nelle policitemie gravi). È intuibile tuttavia come in una condizione quale la patologia aterosclerotica, variazioni del diametro vasale,

modificazioni della pressione arteriosa, alterazioni della vasomotilità microcircolatoria e della composizione del sangue circolante (ematocrito, deformabilità eritrocitaria), tutti parametri correlati nell'equazione di Hagen-Poiseuille, possano indurre variazioni in senso peggiorativo nella perfusione d'organo. Occorre precisare che in emodinamica le leggi della dinamica dei fluidi devono essere considerate soltanto come uno schema teorico di riferimento: ogni estrapolazione dall'idrodinamica all'emodinamica deve essere fatta sempre con grande cautela e con ogni opportuna prudenziale riserva. Nella circolazione del sangue infatti le condizioni teoriche e ideali sono ben lontane dal realizzarsi, e dunque in emodinamica le leggi che regolano la dinamica dei fluidi devono essere considerate solo come uno schema teorico di riferimento. In pratica è valido quasi solamente il concetto che le resistenze periferiche sono inversamente proporzionali alla quarta potenza del raggio delle arteriole. Le altre variabili sono di regola trascurabili, in particolare il parametro l (lunghezza del vaso) che può presentare variazioni infrequenti e scarsamente significative (postura degli arti). Le resistenze elastiche sono operanti quando il flusso è pulsante e le pareti dei tubi sono elastiche, condizioni caratteristiche dell'emodinamica del soggetto giovane esente da alterazioni parietali di tipo sclerotico. Nella circolazione arteriosa le resistenze elastiche sono inversamente proporzionali alla distensibilità e al volume in diastole della porzione prossimale dell'albero arterioso. Nell'ipertensione arteriosa e nella progressione in senso sclerotico della degenerazione parietale, l'aumento delle resistenze elastiche è fattore patogenetico altrettanto importante quanto le resistenze periferiche. L'ateroma è sede di aggregazione piastrinica e di attivazione della cascata coagulativa, responsabili dell'incremento del grado di stenosi e conseguentemente delle modificazioni peggiorative del flusso ematico. L'emodinamica del vaso viene alterata: la velocità di flusso a livello della stenosi

aumenta proporzionalmente alla severità della lesione, riducendosi significativamente a valle della stessa unitamente ai valori pressori con progressiva riduzione della perfusione distrettuale, anche se risultano molto variabili e complessi i rapporti tra formazione di una placca sulla parete vasale, la sua progressione, la sua tipologia morfostrutturale e le manifestazioni di eventi clinici.

Come avanti argomentato l'endotelio riveste un ruolo fondamentale nell'omeostasi micro-circolatoria, in quanto attraverso la produzione di numerose molecole partecipa attivamente ai processi emoreologici e coagulativi. Dunque le alterazioni macrocircolatorie determinate dalla malattia aterosclerotica producono effetti sull'emodinamica microcircolatoria e sulla emoreologia attraverso fattori cellulari e molecolari che inducono alterazioni della viscosità plasmatica, incremento dell'adesività parietale e modificazioni dei processi coagulativi. Nella lesione elementare della malattia aterosclerotica, rappresentata dalla stria lipidica sovente rinvenibile già in età adolescenziale, ritroviamo oltre al materiale lipidico anche glicoproteine e cellule dell'infiammazione soprattutto macrofagi. Nei quadri più avanzati di malattia e in condizioni di stress ossidativo (LDL, iperglicemia, acidi grassi liberi in eccesso) viene favorita la disfunzione endoteliale che a sua volta realizza una ridotta disponibilità di NO, attiva l'espressione delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 e i processi di migrazione leucocitaria e di incremento dell'adesività e dell'aggregabilità piastrinica. Le alterazioni emoreologiche indotte da un aumento della viscosità ematica (nella richiamata equazione di Hagen-Poiseuille) sono tuttavia sostanzialmente riconducibili alla quota eritrocitaria, preponderante componente della cellularità ematica, alla iperfibrinogenemia e in misura molto ridotta alla componente piastrinica. La prima, legata non solo alle modificazioni quantitative

dell'ematocrito ma anche a quelle qualitative proprie della deformabilità eritrocitaria, rende conto anche della maggiore iperviscosità del paziente con malattia diabetica, condizione definibile, sotto il profilo emoreologico, come una "sindrome da iperviscosità primaria" proprio in ragione delle alterazioni del citoscheletro del globulo rosso che lo rendono scarsamente o del tutto indeformabile. Peraltro nella malattia diabetica i processi aterosclerotici e le manifestazioni cliniche appaiono più gravi e precoci rispetto al paziente non diabetico. Tra i fattori influenzanti la viscosità e quindi l'emoreologia deve essere considerato il ruolo del fibrinogeno, glicoproteina plasmatica sintetizzata dal fegato e dal tessuto endoteliale, per il quale in studi recenti (*National Health and Nutrition Examination Survey* - NHANES III 2009-2010 Am. J. Cardiol.) è emersa una correlazione tra elevati livelli plasmatici e rischio di eventi cardiovascolari. Il fibrinogeno gioca un ruolo importante nell'aggregazione piastrinica, nell'aumento della viscosità ematica e nella stimolazione della produzione di cellule muscolari lisce, rendendo ragione del suo ruolo proaterogeno e di fattore macromolecolare di rischio forte e indipendente. Elevati livelli di fibrinogeno ed incremento della viscosità plasmatica appaiono elementi predittivi di eventi cardiovascolari al pari di elevate concentrazioni di colesterolemia, elevati valori di pressione arteriosa diastolica e di BMI.

Per quanto riguarda le alterazioni microcircolatorie, esistono nel microcircolo meccanismi che mantengono il flusso a riposo anche in presenza di stenosi significative a carico di una arteria di conduttanza. Grazie a questi meccanismi il flusso a riposo è mantenuto a livelli normali per gradi di stenosi fino al 90%. In situazione di compenso distrettuale, il microcircolo assicura tutti i suoi sistemi di difesa che sono alla base della regolazione di perfusione e reologia del circolo capillare, nonché l'equilibrio tra sostanze vasodilatatrici e vasocostrittrici.

Nel microcircolo esistono almeno due sistemi responsabili della regolazione distrettuale del flusso. Il *microvascular flow regulating system* (MRS) è sempre attivo, attraverso la produzione e il rilascio da parte dell'organo endoteliale di molecole tra le quali la prostaciclina, l'ossido nitrico, l'EDRF e l'attivatore tissutale del plasminogeno ad azione vasodilatatoria e vasocostrittiva, nella regolazione locale della microemodinamica (cute compresa). Queste sono solo alcune delle molecole prodotte dal sistema MFRS (*microvascular flow regulating system*) per regolare il flusso ematico nei microvasi. Il *microvascular defence system* (MDS) è l'altro sistema coinvolto nella regolazione della microemodinamica circolatoria. Si tratta di una serie di molecole e di recettori solubili e di membrana prodotti dall'endotelio, ma soprattutto dagli elementi circolanti (piastrine e leucociti) in risposta generica ad una "minaccia" in grado di alterare l'omeostasi microcircolatoria che complessivamente attiva l'aggregazione piastrinica e promuove la vasocostrizione (trombossano A2, serotonina, fattori della coagulazione, PAI, endotelina). Questi due sistemi di regolazione sono normalmente in equilibrio omeostatico tra attivatori e rispettivi inibitori.

La riduzione di perfusione macrocircolatoria viene letta dal sistema come perdita di funzione e si verifica la prevalenza di attività dell'MDS sull'MFRS con conseguente aumento dell'attività proaggregante e vasocostrittiva. Questo meccanismo contribuisce a "innescare" la "disfunzione endoteliale", causa principale dell'alterato controllo del bilancio fibrinolitico-coagulativo e dell'emodinamica con coinvolgimento negativo dei meccanismi emoreologici e proinfiammatori e implicazioni fisiopatologiche determinanti sul microcircolo tissutale. Negli stadi avanzati dell'arteriopatia aterosclerotica (claudicatio severa, ischemia critica) l'ipoperfusione determina un'ipossia persistente, prevalenza dell'MDS sull'MFRS, intensa attività leucocitaria, maggiore sofferenza endoteliale,

trombosi microvasale, sofferenza tissutale fino alla necrosi e allo sfacelo.

In clinica vengono trattate abitualmente le manifestazioni più eclatanti dell'aterosclerosi. Un intervento di chirurgia vascolare tradizionale o una procedura endovascolare possono risultare sovente indispensabili, ineludibili e urgenti ma, purtroppo, anche troppo tardivi. Allo stesso modo opzioni terapeutiche mediche con farmaci antitrombotici, anticoagulanti, antiaggreganti, emoreologici non trovano sempre le indicazioni e il timing più appropriati. La conoscenza dei meccanismi fisiopatologici all'origine delle alterazioni emodinamiche ed emoreologiche della patologia aterosclerotica rappresenta sicuramente il corretto percorso per raggiungere livelli ottimali in profilassi secondaria e primaria e per la migliore strategia tesa alla formulazione di una diagnosi precoce, elemento fondamentale per il successo terapeutico.



Fig. 4. Necrosi falangi distali.



Fig. 5. Lesione ulcerativa calcaneare.

Terapia medica: principi generali

In presenza di diagnosi certa di ischemia critica il paziente deve essere ospedalizzato in U.O. dedicata di Angiologia Medica o di Chirurgia Vascolare. Il percorso terapeutico esige in primo luogo un intervento di rivascularizzazione diretta tradizionale o endovascolare, seguito da un trattamento farmacologico teso a garantire la pervietà del o dei by-pass. L'esercizio fisico controllato, i farmaci per la claudicazione, i farmaci antiaterotrombotici, l'eliminazione o la correzione dei fattori di rischio ed il miglioramento dello stile di vita devono essere sempre consigliati. Se i rilievi angiografici risultano sfavorevoli per una soluzione chirurgica, l'opzione è per un trattamento farmacologico intensivo in strutture ospedaliere dedicate al trattamento delle malattie cardiovascolari al fine di assicurare al paziente le migliori possibilità di successo. Nonostante l'ormai nota e dimostrata comorbilità tra l'arteriopatia obliterante cronica periferica da una parte e la cardiopatia ischemica e/o malattia cerebro-vascolare dall'altra, non appare giustificata né tanto meno comprensibile l'erronea quanto consolidata tendenza di molti medici a trattare i fattori di rischio cardiovascolare dell'AACP meno intensivamente di quanto facciano in presenza di cardiopatia ischemica.

In considerazione di quanto premesso, il trattamento medico deve essere pertanto sia di tipo generale, mediante la correzione dei fattori di rischio (fumo, diabete mellito, ipertensione arteriosa, iperdislipidemie, condizioni trombofiliche), la prevenzione primaria e secondaria degli eventi cerebro-vascolari e cardiovascolari, il trattamento delle patologie concomitanti (cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, aritmie, insufficienza renale cronica ecc.) sia loco-regionale, mediante trattamento farmacologico intensivo di salvataggio d'arto, trattamento topico delle lesioni trofiche, trattamenti analgesici, impianto di stimolatore cordale temporaneo o definitivo.

Terapia medica generale

Un trattamento medico sistemico e globale del paziente con ischemia critica deve comprendere i seguenti punti: correzione dei fattori di rischio cardiovascolare (abolizione del fumo, rigoroso controllo metabolico del diabete mellito con impostazione di una adeguata terapia insulinica in presenza di lesioni trofiche), controllo della pressione arteriosa, controllo dell'assetto lipidico, correzione di eventuali condizioni trombofiliche, trattamento delle eventuali patologie concomitanti (scompenso cardiaco, aritmie, ipertensione arteriosa, broncopneumopatie), farmacoterapia in prevenzione primaria e secondaria di eventi cerebrovascolari e cardio-vascolari, terapia farmacologia con eparine frazionate e non frazionate, terapia metabolica con L-propionilcarnitina, terapia con **prostanoidi**, terapia antibiotica sistemica in caso di lesioni trofiche con segni clinici e di laboratorio compatibili con contaminazione o infezione batterica (preferibilmente sulla guida di un antibiogramma dopo tampone cutaneo), terapia analgesica sistemica con antinfiammatori non steroidei, antidolorifici, oppiacei.

Terapia topica delle lesioni trofiche e delle gangrene

Medicazioni quotidiane delle lesioni ulcero-gangrenose, rimozione delle secrezioni purulente e sbrigliamento chirurgico delle zone necrotiche (Fig. 4 e 5), uso di calzature idonee e di calzini antifrizione senza cuciture, eventuale utilizzo di ossigenoterapia iperbarica.

Attualmente il trattamento farmacologico del paziente con ischemia critica non passibile di rivascularizzazione chirurgica prevede dunque l'utilizzo di diversi medicinali che possono essere raggruppati in tre gruppi:

1. farmaci convenzionali diversi dai prostanoidi;
2. prostanoidi;
3. terapia genica e con cellule staminali.

Farmaci convenzionali non prostanoidei

Il gruppo dei farmaci convenzionali non ascrivibili alla categoria dei prostanoidei comprende gli antiaggreganti piastrinici, gli anticoagulanti, i fibrinolitici, gli emoreologici vasoattivi. Tra gli antiaggreganti, di cui è noto il meccanismo d'azione sulla prevenzione del danno endoteliale conseguente alla aggregazione piastrinica, vanno citati, l'aspirina, la ticlopidina, il clopidogrel, l'indobufene. L'efficacia di tali medicamenti è stata dimostrata in pazienti con claudicazione severa sulla protezione cardiovascolare delle complicanze. In particolare l'azione positiva di ASA e ticlopidina nella riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (IMA, morte improvvisa e vasculopatie cerebrali) è stata dimostrata nel 27% di tali eventi (metanalisi Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002). Lo studio CAPRIE ha documentato nel sottogruppo di oltre 6000 pazienti con claudicazione trattati con clopidogrel (75 mg/die) una riduzione ulteriore annua dell'8,7% del rischio relativo di incidenza di infarto del miocardio, di ictus o di morte per eventi cardiovascolari, rispetto ai pazienti trattati con ASA (325mg/die).

Per quanto riguarda il trattamento del paziente con ischemia critica non esistono dati significativi. L'unico lavoro in letteratura è uno studio giapponese del 1982 nel quale soggetti trattati con ticlopidina (500 mg/die) vs placebo hanno mostrato una percentuale di guarigione di lesioni trofiche (24% vs 14%) ed una riduzione del tasso di amputazione (2% vs 4%).

Tra i farmaci anticoagulanti, le eparine a basso peso molecolare sono attualmente preferite all'eparina non frazionata per la migliore maneggevolezza e facilità di impiego, per la tolleranza individuale. La terapia con eparina a basso peso molecolare ha mostrato una riduzione del dolore a riposo ed una riduzione della estensione delle lesioni trofiche resistenti ad altri trattamenti convenzionali. Non risultano trial a supporto

dell'efficacia dell'eparina non frazionata. Il gruppo dei farmaci cosiddetti vasoattivi comprende molecole differenti come la pentossifillina, il buflomedil farmaco a prevalente azione alfa-1 e alfa-2 antiadrenergica, il naftidrofuryl antagonista della serotonina, impropriamente definiti vasodilatatori nel recente passato, nella illusione di determinare un aumento di "r" nella formula di Hagen-Poiseuille perché in grado, in taluni casi di incrementare il flusso ematico distrettuale: tuttavia non esistono evidenze in studi controllati su una loro azione efficace. Tali farmaci agiscono prevalentemente su altri parametri quali la viscosità ematica attraverso un aumento della deformabilità eritrocitaria, la riduzione della aggregabilità delle piastrine, l'inibizione dell'attivazione leucocitaria e del rilascio di radicali liberi. Anche la nifedipina, ca-antagonista con effetti sul sistema vascolare periferico per la sua attività "antivasospastica", non ha mostrato significativi effetti favorevoli nel trattamento dell'ischemia critica. Tali risultati, scarni per quantità di produzione scientifica e per il ridotto numero di farmaci testati in maniera appropriata, non ne consigliano l'impiego in tale quadro clinico. Al contrario l'impiego degli antiaggreganti (ticlopidina, clopidogrel ed ASA) è raccomandato in considerazione della dimostrata riduzione di eventi cardiovascolari (IMA, ictus e mortalità cardiovascolare). Controverso l'impiego a lungo termine degli anticoagulanti orali in quanto a tutt'oggi non esistono dati che possano confermare una maggiore percentuale di salvataggi d'arto. Tra i trattamenti non prostanoidei va ricordata la possibilità di impiego di un metabolico, che può essere considerata una terapia "ancillare", quale la **L-propionil-carnitina** molecola che fa parte del sistema biologico delle carnitine ed è dotata di proprietà farmacodinamiche tali da conferirle un ruolo fondamentale nel mantenimento della omeostasi macro- e microcircolatoria. A tale molecola vengono riconosciute alcune

numerose azioni sul microcircolo e sul muscolo scheletrico. Sul versante microcircolatorio sono dimostrate azioni quali la protezione delle cellule endoteliali dall'ischemia (soprattutto per "stabilizzazione" della membrana), la protezione dell'integrità e della funzione delle cellule stesse per riduzione della concentrazione dei radicali liberi e del calcio intracellulare, l'effetto profibrinolitico (aumento della sintesi del t-PA ed inibizione della sintesi dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno PAI-1), la prevenzione del rilascio di fattori vasocostrittivi di origine endoteliale (inibizione della liberazione di endotelina-1, l'azione antinfiammatoria (inibizione del fattore di attivazione piastrinico – PAF e riduzione della componente vascolare del processo infiammatorio), la diminuzione dei processi di lisi eritrocitaria, l'azione sui parametri emoreologici (riduzione della viscosità ematica e conseguente aumento del flusso eritrocitario). Sul muscolo scheletrico la formazione di succinil-CoA con conseguente aumento di attività del ciclo di Krebs e della produzione di energia ed un aumento della produzione di ATP. Il farmaco può essere somministrato per via endovenosa e per via orale. Dopo somministrazione orale LPC è assorbita per diffusione a livello di duodeno, digiuno e ileo nella misura del 16% circa della dose totale somministrata. Per via endovenosa l'emivita varia tra 1 e 2 ore e 30 minuti circa e dopo 6-12 ore si osserva un ritorno ai valori basali. L'eliminazione di LPC e dei suoi metabolici avviene per clearance renale. Non risultano interazioni ovvero incompatibilità somministrando LPC insieme a diuretici, ipoglicemizzanti orali, vasoattivi e digitatici.

Prostanoidi

I principali meccanismi di autoregolazione del microcircolo sono modulati dalla prostaciclina e proprio in tale contesto i prostanoidi si sono rivelati come farmaci straordinariamente utili in relazione alla possibilità di controllo della maggior parte dei componenti dell'unità microcircolatoria; essi possono contribuire a

ridurre l'aggregabilità piastrinica, l'attivazione leucocitaria ed il danno endoteliale. I prostanoidi impiegati nel trattamento dell'ischemia critica non rivascolarizzabile sono la prostaglandina (PGE1) prostaciclina naturale (PGI2) e la prostaciclina stabile sintetica (iloprost).

La prostaciclina naturale, utilizzata nei primi studi sul trattamento dell'ischemia critica, ha una emivita di pochi minuti. La PGE1, secondo quanto confermato dalla TASC, è da somministrare solo per via endoarteriosa, a causa della sua nota inattivazione polmonare. Per tale fugacità di azione queste molecole sono state sostituite nell'uso clinico dalla PGI2 (Iloprost) analogo di natura sintetica chimicamente più stabile ed attivo. Con questo farmaco sono stati condotti numerosi trial in pazienti con ischemia degli arti inferiori sia in aperto che in doppio cieco, a breve ed a lungo termine. I risultati emersi hanno dimostrato che la PGI2 (iloprost) costituisce un efficace presidio farmacologico per il paziente critico, in particolare in quelli non passibili di procedure di rivascolarizzazione, ovvero in quegli individui in cui è prevedibile o si sia verificato un insuccesso di altri trattamenti e/o per i quali l'intervento demolitivo costituisce l'unica alternativa. Iloprost, come innanzi detto, costituisce l'analogo stabile di sintesi della prostaciclina PGI2, e possiede in vitro una potente azione antiaggregante piastrinica e vasodilatante arteriosa, ascrivibile prevalentemente all'incremento dei livelli di AMPc nelle cellule muscolari lisce vasali e secondariamente alla riduzione della risposta vasocostrittiva al trombossano A2, oltreché una attività angiogenetica (induzione del fattore di crescita endoteliale). Il rationale di iloprost nella pratica clinica si basa sulla sua azione di "blocco" della interazione tra piastrine ed endotelio "danneggiato" con conseguente miglioramento del flusso ematico e ripristino del normale equilibrio tra prostanoidi endogeni, quali il trombossano e la prostaciclina. Numerosi studi (GISAP 1994,

Staben e Albring 1996, DAWID Study Group 1998, Duthois e coll. 2000) effettuati per ragioni etiche non vs placebo ma in aperto o verso trattamenti farmacologici tradizionali hanno confermato l'efficacia di Iloprost nel ridurre il dolore, nel migliorare le lesioni trofiche, nell'incrementare l'intervallo libero di marcia, nel ridurre il tasso di mortalità di eventi cardiovascolari maggiori e di amputazione. I prostanoidi hanno rappresentato una svolta nella ricerca di farmacologia vascolare degli ultimi trenta anni. Sono farmaci caratterizzati da potente azione vaso dilatante ed antiaggregante. Trovano indicazione nella terapia delle sindromi ischemiche (arteriopatie obliteranti e m. di Raynaud). In particolare le azioni di questi farmaci possono essere così sintetizzate: aumento della deformabilità eritrocitaria, inibizione dell'attivazione neutrofila (ostacolo formazione ione superossido), incremento del flusso ematico (vasodilatazione per effetto miorelassante diretto sulla muscolatura vascolare), inibizione dell'aggregazione ed attivazione piastrinica, aumento dell'attività fibrinolitica (stimolazione formazione di attivatore tissutale del plasminogeno), migliore utilizzazione del glucosio e dell'ossigeno del tessuto ischemico. La PGE1 si caratterizza per una azione estremamente fugace, secondo quanto confermato dalla TASC. Deve essere utilizzata solo per via endoarteriosa per la sua nota inattivazione polmonare. ILOPROST, che costituisce l'analogo "stabile" della PGI2, presenta maggiore stabilità, maggiore attività antiaggregante, minore effetto vaso dilatante, elettività per il distretto microcircolatorio quale stimolante e modulatore di vari sistemi cellulari e molecolari. La sua azione si esplica attraverso un'attività vasodilatatrice, un'attività fibrinolitica, un'inibizione della attivazione piastrinica e della adesività leucocitaria, un incremento del potenziale trombolitico endoteliale, una attività citoprotettiva, un'inibizione dell'azione vasoconstrictrice indotta da TXA2, serotonina, leucotrieni e

fattori di derivazione endoteliale. Rappresenta, nei casi avanzati, il trattamento farmacologico di salvataggio consentendo spesso interventi scarsamente demolitivi con possibilità di migliore protesizzazione. Diverse Società Scientifiche (ESC - *European Society of Cardiology*, EASD - *European Association for the Study of Diabetes*), hanno raccomandato, con livello di evidenza "A", di trattare i pazienti con ischemia critica degli arti non suscettibili di rivascolarizzazione chirurgica, con infusione di prostanoidi (*European Heart Journal* 2007). Il CHEST 2012 ha posto le stesse raccomandazioni. Uno studio retrospettivo italiano della SIAPAV – Società Italiana di Angiologia e Patologia Vascolare, ha evidenziato che il trattamento intensivo e la ripetizione dei cicli terapeutici migliorano l'outcome a lungo termine con significativo aumento del numero di arti salvati (*Min Cardioangiol* 2001: 496 (S1): 67-70). Iloprost può essere somministrato in modalità di somministrazione con pompa di infusione a siringa (50 mcg in 25 ml di sol. fisiologica, velocità di infusione 2 mcg/h, durata dell'infusione: 12 ore), con pompa volumetrica: (50 mcg in 25 ml di sol. fisiologica) e con pompa elastomerica. Nella pratica clinica, l'iloprost sembra conseguire successo terapeutico nel 40% dei pazienti affetti da ischemia critica non rivascolarizzabile. Rappresenta anche efficace terapia adiuvante per i pazienti chirurgici perché permette di delineare le aree di necrosi e consente di favorire positivamente il fenomeno di preconditionamento dei tessuti che saranno destinatari della riperfusione. Serve anche da terapia "ponte" nella fase della definitiva pianificazione della opzione chirurgica opportuna e migliore. Nel post operatorio ha la capacità di limitare il danno da riperfusione. Una metanalisi di A.J. Ruffolo e coll. PGE1 risulta essere chiaramente mai superiore al placebo in tutti gli end point oggettivi di efficacia, al contrario di Iloprost che nelle stesse metanalisi ha le significatività di efficacia sia a breve che a lungo termine. Pertanto può concludersi che

la terapia con Iloprost debba essere ritenuto il trattamento di elezione nel paziente con ischemia critica con rischio di amputazione, non passibile di intervento di rivascularizzazione chirurgica o in caso di fallimento di precedenti interventi. Il trattamento con Iloprost risulta tanto più efficace quanto più precoce risulterà l'impiego nelle fasi iniziali della ischemia critica (quando cioè si è in presenza di dolore a riposo o di lesioni parcellari ed isolate). Una fiala da 0,5 ml contiene il principio attivo rappresentato dall'iloprost trometamolo mg. 0,067 pari a Iloprost mg. 0,05. Controindicazioni al trattamento sono rappresentate dall'allattamento, dall'ipersensibilità ad ilprost o ad uno qualsiasi degli eccipienti (trometamolo, etanolo, cloruro di sodio, acido cloridrico). Dal 2021 esiste la nuova possibilità di somministrazione a domicilio del paziente secondo le indicazioni terapeutiche e i dosaggi già autorizzati sul territorio nazionale: M. di Burger, ischemia critica, F. di Raynaud secondario a sclerodermia, ischemia grave degli arti inferiori a rischio amputazione (*Determina 113168 del 28.9.2021 G.U. 5/10/21*).

Conclusioni

Nel paziente con ischemia critica d'arto di estrema importanza risulta l'approccio tempestivo, multidisciplinare e su basi fisiopatologiche. Occorre sempre una valutazione Chirurgica Vascolare per stabilire la possibilità di un intervento di rivascularizzazione che deve sempre rappresentare il primo passaggio nel percorso di un corretto trattamento. La terapia medica del paziente vascolare critico si avvale oggi di farmaci validati sia negli stadi della insufficienza relativa che nel quadro della ischemia critica cronica d'arto. Molti studi confermano la severità prognostica dei pazienti con CLI e la correlazione con la perdita d'arto e l'esito infausto. Ad oggi Iloprost rappresenta l'unica opzione terapeutica nei soggetti con ischemia critica non rivascularizzabile. Costituisce anche

efficace terapia adiuvante per i pazienti chirurgici perché permette di demarcare le aree di necrosi e consente di controllare il fenomeno di preconditionamento dei tessuti che saranno ripperfusi. È possibile associare alla terapia con Iloprost altri trattamenti medici generali quali farmaci metabolici (LPC) e inibitori delle fosfodiesterasi III (Cilostazolo). Quest'ultimo può costituire trattamento di "mantenimento" utile in caso di miglioramento del quadro perfusivo con ritorno al II stadio B o di claudicatio severa.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Andreozzi GM. L'ischemia critica. La Presse Médicale (ed it) 1993; 3s 3-40.
- Dormandy JA, Loh A. Critical limb ischemia. In: Tooke JE, Lowe GDO, eds. A Textbook of Vascular Medicine. London: Arnold, 1996; 221-36.
- Dormandy JA, Stock G. Critical legs ischaemia: its pathophysiology and management. Berlin: Springer-Verlag. Ed., 1990.
- Itabe H, Mori M, Fujimoto Y, Higashi Y, Takano T. Minimally modified LDL is an oxidized LDL enriched with oxidized phosphatidylcholines. J Biochem 2003; 134: 459-65.
- Jacobs M, Jorning PJB, Beker RCY, et al. Foot salvage and improvement of microvascular blood flow as result. J Vasc Surg 1990; 12: 354-60.
- Melillo E, Nuti M, Buttitta F, Balbarini A. La terapia medica dell'ischemia critica degli arti inferiori non immediatamente rivascularizzabile. G Ital Cardiol 2006; 7: 317-35.
- Mollo PE, Di Salvo MM, Failla G, Marcocchia A, Mosti G, Guarnera G. Ulcera ischemica e ischemia critica. Acta Vulnol 2012; 10: 206-39.
- Mollo PE, Guarnera G. Ischemia critica non rivascularizzabile degli arti inferiori: ha un ruolo la stimolazione cordale spinale nel trattamento delle ulcere ischemiche? Acta Vulnol 2010; 8 (Suppl. 1 al n. 3): 128-9.
- Novo S, Abrignani MG, Liquori M. The physiopathology of critical limb ischemia of the lower limbs. Ann It Med Int 1993; 8S: 66S-70S.
- Rutherford RB, Baker J. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischaemia: revised version. J Vasc Surg 1997; 42: 128-33.

Second European Consensus Document on chronic critical leg ischemia. Circulation 1991; 84 (4 Suppl): IV1-IV26.

Prof. Pierluigi Edgard Mollo, Specialista in

Angiologia Medica e in Geriatria e Gerontologia; Angiologo INI Div. Città Bianca, Veroli (FR) e Casa di Cura Villa Gioia, Sora (FR)

Per la corrispondenza:
pierluigi.mollo@libero.it

La microangiopatia da stasi

S. Bilancini

Il termine Microangiopatia da stasi venne coniato nel 1985 da Jean Francois Merlen ed identifica la serie di eventi patogenetici che portano dalla Malattia Venosa Cronica alla sua complicanza più tardiva e grave che è l'ulcera venosa.

Il *primum movens* è in realtà macrocircolatorio poiché è l'ipertensione venosa che può essere secondaria a varici, sindrome post trombotica o Flebostasi Funzionale come quella "*ex non usu*", da alterata deambulazione o da obesità.

L'ipertensione Venosa si ripercuote a livello microcircolatorio determinando una stasi sempre più severa prima a livello venulare, poi venulo-capillare e poi arteriolare. La stasi, a sua volta, genera una catena di eventi patologici che si potenziano a vicenda costituendo una cascata che ha come *trait d'union* l'infiammazione microvasculo-tessutale. Tale cascata può essere così schematizzata:

- 1) La stasi venulo-capillare provoca aumento della permeabilità venulo-capillare e lesione del glicocalice, struttura che ha due azioni: la protezione dell'endotelio e lo scambio di messaggi tra endotelio, cellule ematiche e cellule della parete microvasale.
- 2) Vi è uno stravasamento di plasma dai capillari all'interstizio con sovraccarico dei microvasi linfatici che finiscono con l'esaurire la loro capacità di trasporto della linfa formata nel tessuto interstiziale creando edema.
- 3) A livello endoteliale la lesione del glicocalice determina un malfunzionamento dei meccanicocettori che dà inizio ad una disfunzione endoteliale, causa di trasformazione dell'endotelio da anti trombotico in trombogenero e provocando la produzione di mediatori della flogosi.
- 4) L'iperpermeabilità venulo-capillare genera una diapedesi eritrocitaria con distribuzione degli eritrociti nell'interstizio e

conseguente accumulo di emosiderina e quindi ferro. Il ferro provoca infiammazione e danno cellulare a livello interstiziale.

5) L'iperpermeabilità provoca anche l'accumulo interstiziale di fibrina che si accumula e coagula intorno alla parete esterna dei capillari con riduzione del passaggio di ossigeno nei tessuti. Questo dato è stato però non condiviso da vari autori che lo hanno considerato ininfluente.

6) La flogosi provoca un'attivazione dei leucociti con successiva diapedesi e liberazione di citochine e metalloproteasi che provocano danno cellulare a livello interstiziale.

7) A livello microcircolatorio si verificano importanti alterazioni emoreologiche che portano ad aggregazione eritrocitaria e piastrinica con occlusione capillare e conseguente ipossia.

8) L'infiammazione attraverso le citochine e le metalloproteasi provoca da un lato l'attivazione della coagulazione con conseguenti microtrombosi e dall'altro una distruzione delle cellule interstiziali e della matrice intercellulare. La persistenza della flogosi determina una progressiva fibrosi interstiziale. Questa provoca danno dei nervi più periferici con perdita della vasoregolazione neurogena. L'ipossia e la perdita della vasoregolazione determinano una vasodilatazione arteriolare massiva che però non è in grado di migliorare l'ossigenazione, creando una situazione di iperemia ipossica descritta da Parsch con studi di flussimetria laser doppler ed ossimetria transcutanea. Un altro evento importante è la maldistribuzione del flusso ematico che è conseguenza delle alterazioni microemodinamiche descritte.

9) Il punto finale della cascata patogenetica è l'ischemia cutanea cui fanno seguito la necrosi e per ultimo la formazione dell'ulcera venosa.

Questa complessa serie di eventi patologici può proseguire inesorabilmente, ma il paziente può essere intercettato in una fase più precoce e meno grave attraverso manifestazioni cliniche che devono essere adeguatamente diagnosticate e trattate per interrompere l'evoluzione della Microangiopatia da Stasi.

1) La Pigmentazione.

È la manifestazione più precoce. Si tratta di una colorazione bruna che diventa sempre più scura fino a diventare nerastra. Essa inizia in genere dalla caviglia e risale progressivamente verso il polpaccio. Può talora seguire la distribuzione delle varici. Il trattamento si basa sulla compressione con bendaggio o gambaletti elastici. La prognosi è buona anche se la *restitutio ad integrum* non è possibile.

2) L'eczema da stasi. Può essere di tre tipi:

- a) con chiazze eritematose essudanti sierose, molto pruriginose;
- b) con chiazze eritematose coperte da croste paracheratosiche, molto pruriginose;
- c) con chiazze eritematose e fissurazioni della pelle tipo fessure di pavimento (eczema *craquelet*) anch'esso molto pruriginoso.

Il prurito è spesso intollerabile ed impedisce il sonno notturno. Sono frequenti le lesioni da grattamento talora molto gravi.

Un fenomeno particolare e non raro è la comparsa di lesioni simili in altre zone del corpo o sul viso. Tale fenomeno è detto *Erutione Secunda* o *Koebnerizzazione* per l'analogia con il fenomeno di *Koebner* della Psoriasi.

La terapia si basa sempre sulla compressione con l'aggiunta di creme cortisoniche in caso di essudato sieroso o unguenti cortisonici nelle forme crostose o *craquelet* per la loro azione cheratolitica.

Saranno necessari antistaminici per sedare il prurito e talora cortisonici per brevi periodi nelle forme più resistenti. Sarà

opportuno evitare qualsiasi allergene da contatto (profumi, tinture, ecc.).

3) La Dermo-ipodermite.

È una flogosi che inizia nell'ipoderma e si espande alla cute. Si presenta spesso come un piastrone duro, a livello del terzo inferiore mediale della gamba, talora è dolente alla palpazione, spesso la cute ha una pigmentazione bruna. Esistono forme diffuse a quasi tutta la gamba (Dermo-ipodermite diffusa) con aumento di volume dell'arto (forma ipertrofica) o assottigliamento (forma atrofica) per atrofia del sottocutaneo.

Un'altra forma classica è quella caratterizzata da una gamba dura anulare che interessa il terzo inferiore di gamba con atrofia dell'ipoderma e contrasto con il polpaccio edematoso. La gamba prende l'aspetto di una "bottiglia di champagne rovesciata" (dermo ipodermite anulare retraente). È una forma severa che si vede spesso nelle Sindromi Post Trombotiche.

Più rara è la Dermo-ipodermite perivenosa che segue come un binario la varice corrispondente. Sollevando l'arto si palpa il vuoto in negativo della varice interessata (Varici a *canjon* di Bassi).

Un'ultima forma, rara, è la Dermo-ipodermite nodulare acuta che si presenta come un nodulo eritematoso dolente che evoca una tromboflebite nodulare. Talora la diagnosi differenziale è difficile, ma l'ecodoppler potrà chiarire la differenza.

Le Dermo-ipodermite sono in genere poco o nulla dolorose ma possono riacutizzarsi flogosi anche molto dolorose, eritema ed edema locale che richiedono una pronta presa in carico terapeutica.

La terapia delle forme croniche (le più frequenti) si basa sulla compressione con bende e gambaletti elastici e farmaci che agiscono sulla flogosi microvasale (GAG o Flebotropi).

Nelle forme riacutizzate saranno necessari bendaggi compressivi fissi da

rinnovare ogni settimana con un breve ciclo di FANS, seguiti da gambaletti di classe 2 o 3 a seconda della gravità clinica della Dermo-ipodermite.

4) *Atrophie Blanche*.

È la manifestazione cutanea più grave dopo l'ulcera venosa e spesso ne è l'anticamera.

Si manifesta come una chiazza biancastra a tipo di porcellana, punteggiata di piccolissime chiazze rosse, ma talora ne è priva. È localizzata nella zona della caviglia, raramente più prossimalmente. Talora si presenta con lesioni multiple. Può essere l'esito cicatriziale di un'ulcera venosa ma in questo caso è meno pericolosa (*pseudo atrophie blanche*). La zona è totalmente priva di capillari, tranne i puntini rossi che sono dei megacapillari convoluti a cespuglio, isolati. In quanto zona vascolare è soggetta molto frequentemente ad ulcerazione. Le ulcere sono molto dolorose e guariscono lentamente con grande sofferenza per il paziente. Spesso l'ulcerazione è preceduta da

dolore intenso. Se si interviene con un pronto bendaggio compressivo fisso talora si può evitare il formarsi dell'ulcera. Alcuni Autori consigliano di aggiungere un cortisonico per os a medio dosaggio per 3 o 4 giorni.

La terapia è la compressione con bendaggi fissi seguiti da un gambaletto di classe 2 o 3 a seconda se vi è stato un precedente di ulcera in quella sede. I farmaci sono gli stessi della Dermo-ipodermite.

In conclusione: la Microangiopatia da Stasi è causa di una serie di manifestazioni patologiche progressivamente più gravi che portano all'ulcera venosa. Diagnosticare e trattare precocemente queste manifestazioni cutanee è essenziale per evitare ai nostri pazienti un futuro con una qualità di vita molto compromessa con sofferenze non trascurabili.

Dott. Salvino Bilancini, Centro Studi Malattie Vascolari J.F. Merlen, Frosinone

Per la corrispondenza: silviasilvietta@libero.it

Ulcere vascolari degli arti inferiori. Tecniche di rivascularizzazione

R. Borioni, A. Salerno, M.C. Tesori, F. Speciale

Le lesioni ulcerative degli arti inferiori a genesi arteriosa (25-30% dei casi) si producono in conseguenza di micro/macrotraumi, che agiscono su un territorio cutaneo ischemico a livello di superfici esposte o come esito di lesioni da decubito (regione antero-laterale di gamba, superficie dorsale e/o plantare del piede, superficie posteriore della gamba, calcagno).

L'ulcera ischemica in molti casi costituisce l'epifenomeno di un disturbo di circolo a carico dell'asse arterioso femoro-popliteo-tibiale (patologia del macrocircolo), associato ad una patologia ostruttiva e/o funzionale del microcircolo. La lesione stenoostruttiva aterosclerotica generalmente è localizzata a livello sottoinguinale (tratto femoro-tibiale), soprattutto nei pazienti diabetici, in cui è frequente il coinvolgimento dell'origine dei vasi tibiali, con riabilitazione variabile degli stessi in sede distale. La riduzione di flusso, conseguente all'arteriopatia ostruttiva, provoca modificazioni anatomo-funzionali rilevanti del microcircolo, che si manifestano con maldistribuzione del flusso periferico ed attivazione di mediatori locali ad effetto trombotico. Tali fenomeni sono amplificati dallo stato di iperglicemia cronica, che riduce la produzione locale di NO e rende la parete arteriosa ancor più suscettibile a meccanismi di aterosclerosi e trombosi¹⁻⁴.

Inquadramento clinico

Il paziente

La presenza di comorbidità è evidentemente un punto fondamentale, sia per la definizione della natura della lesione ulcerativa, che per i successivi trattamenti. Il diabete mellito, identifica subito un paziente in cui la componente arteriosa può essere rilevante dal punto di vista locale, per la ben

nota malfunctione del microcircolo, ma indica anche la possibilità di un'arteriopatia ostruttiva a monte, che condiziona sfavorevolmente l'evoluzione della lesione trofica. L'arteriopatia viene ricercata clinicamente con attenzione (anamnesi, stato dei tegumenti, polsi periferici) ed approfondita strumentalmente (eco-Doppler, angioRM, angioTC), al fine di indicare o meno la necessità di una rivascularizzazione propedeutica alla guarigione dell'ulcera.

L'ulcera

L'aspetto morfologico della lesione ulcerativa, unitamente all'anamnesi (diabete, storia di claudicatio, comorbidità), precisa la genesi arteriosa del processo già dal primo esame clinico. Nei pazienti con arteriopatia ostruttiva, che si presentano con iposfigmia od assenza dei polsi periferici (palpazione, Doppler CW, eco-Doppler), l'ulcera, che risulta spontaneamente dolorosa soprattutto in clinostatismo, si presenta con fondo necrotico e bordi non rilevati, associata o meno a fenomeni infettivi. Questi ultimi sono quasi invariabilmente presenti nei pazienti diabetici, ove la necrosi può essere molto estesa, con interessamento dei piani più profondi e possibile evoluzione ascessuale. La sede dell'ulcera orienta sul territorio vascolare di pertinenza, indicando quale arteria tibiale è coinvolta nella genesi della lesione, secondo la teoria degli angiosomi.

L'anatomia vascolare

La distribuzione anatomica delle lesioni arteriose degli arti inferiori nel paziente con ulcera avviene il più delle volte lungo l'asse femoro-tibiale, che può essere ben valutato con angio-TC. L'arteriopatia stenoostruttiva rispetta una distribuzione differente tra popolazione diabetica e no: nel soggetto non diabetico l'arteriopatia

coinvolge più comunemente l'arteria femorale superficiale, con o senza interessamento di lesioni più prossimali e/o distali, mentre nel paziente diabetico le lesioni ostruttive coinvolgono preferenzialmente l'arteria poplitea ed i vasi tibiali, associandosi frequentemente all'interruzione dell'arco plantare a livello del piede. Gli esami diagnostici di II livello (angioTC, angioRM), soprattutto se integrati con i dati funzionali flussimetrici e metabolici (eco-Doppler, TcPO₂, saturazione O₂ periferica - NIRS), sono in grado di precisare qual è il vaso arterioso *target* per la rivascolarizzazione ed indicare la corretta pianificazione terapeutica.

Rivascolarizzazione chirurgica/endovascolare

Il principio fondamentale di qualsiasi procedura di rivascolarizzazione, rivolta alla guarigione di una lesione ulcerativa ischemica, è quello di restaurare un flusso arterioso diretto a livello del circolo tibiale, tributario del territorio in questione. Le probabilità che una lesione ulcerativa arteriosa guarisca sono maggiori se:

- la TcO₂ è superiore a 60 mmHg;
- la pressione arteriosa alla caviglia è superiore a 100 mmHg;
- la pressione arteriosa al primo dito è superiore a 55 mmHg.

A tale proposito, la teoria degli angiosomi, proposta ed utilizzata inizialmente in ambito di chirurgia plastica⁵, risulta oggi un ausilio fondamentale nella pianificazione degli interventi di rivascolarizzazione arteriosa⁶⁻⁸, consentendo di identificare l'arteria tibiale *target*, specialmente nel caso di una procedura endovascolare.

Quale paziente rivascolarizzare, quando e con quale tecnica?

In linea di principio, grazie ai molti presidi tecnici e tecnologici attualmente disponibili, molto raramente l'arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori risulta non rivascolarizzabile, almeno dal punto di vista

anatomico. È indubbio che esista una categoria di pazienti in cui i risultati della rivascolarizzazione saranno comunque inferiori rispetto alle aspettative, specialmente nel caso di infezione severa, diabete scompensato ed insufficienza renale cronica, ma un tentativo endovascolare e/o chirurgico è quasi sempre proponibile. Per quanto riguarda il *timing* della rivascolarizzazione, la regola base è di eseguire quest'ultima il prima possibile, al fine di scongiurare una diffusione dell'infezione ai piani profondi, con conseguente coinvolgimento delle strutture ossee.

Fermo restando l'obiettivo dichiarato di ottenere un flusso diretto nell'area della lesione, l'indicazione alla tecnica più idonea alla rivascolarizzazione dipende molto dalla sede e dalla estensione dell'arteriopatia, dal calibro delle arterie *target*, dal grado di calcificazione della parete arteriosa e, non da ultimo, dal tipo di lesione trofica. Una perdita di sostanza significativa, soprattutto se associata a lesioni arteriose multiple (Fig. 1), rappresenta generalmente un'indicazione ad una rivascolarizzazione chirurgica, mentre il trattamento endovascolare viene indicato per lesioni arteriose meno complesse (Fig. 2). In effetti, molte esperienze in letteratura dimostrano che il bypass femoro-tibiale in vena safena autologa rappresenti ancora l'opzione più valida nelle severe ischemie croniche d'arto⁹⁻¹². Tuttavia, occorre considerare che nella maggior parte dei casi, e soprattutto per quel non trascurabile numero di pazienti per i quali la chirurgia non è proponibile (rischio operatorio elevato, indisponibilità di materiale autologo per il graft), il trattamento endovascolare può rappresentare un primo tentativo di rivascolarizzazione, come emerge dai recenti risultati di studi randomizzati¹³. È evidente che un atteggiamento eclettico nella scelta del tipo di rivascolarizzazione, in rapporto alle condizioni locali e generali del singolo caso, sarà la garanzia migliore per il raggiungimento di un soddisfacente risultato.



Fig. 1. Rivascolarizzazione chirurgica mediante bypass femoro-peroneo, necessaria per la guarigione di lesione ulcerativa con perdita di sostanza a livello del piede in AOCP arti inferiori (piede diabetico), maschio, 77 aa, fumatore, dislipidemico, CAD+.

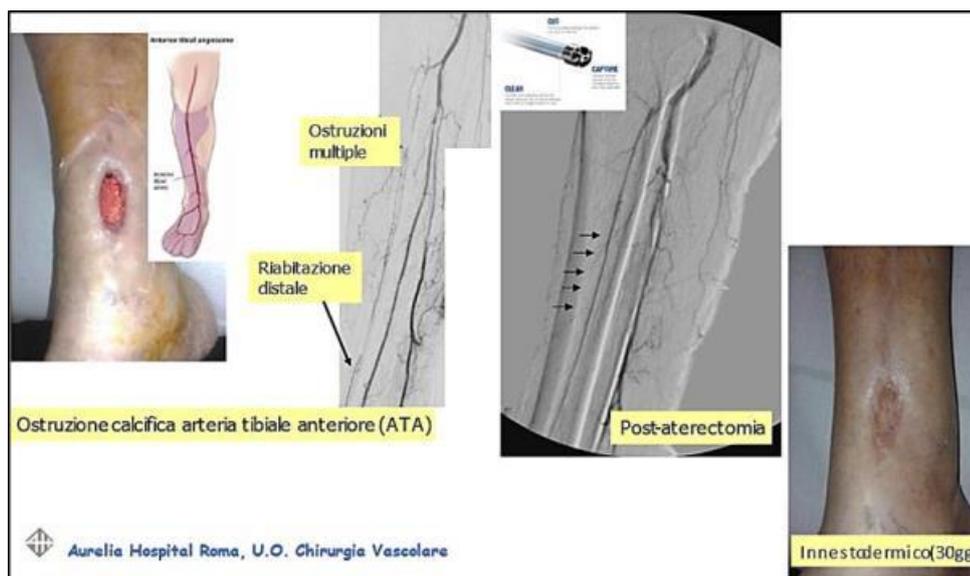


Fig. 2. Rivascolarizzazione endovascolare mediante aterectomia dell'arteria tibiale anteriore, necessaria per la guarigione di lesione ulcerativa nell'angiosoma corrispondente in ostruzione aterocalcifica di arteria tibiale in paziente "veinless", femmina, 79 aa, recente BPAC, diabete mellito.

BIBLIOGRAFIA

1. Guarnera G. Ulcere Vascolari degli Arti Inferiori. Torino: Edizioni Minerva Medica, 2016.
2. Androzzi GM. Fisiopatologia e diagnostica integrate della microcircolazione. In: Guarnera G, Papi M. L'ulcera cutanea degli arti inferiori. Saronno: Monti Editore, 2000.
3. Avogaro A. Eziopatogenesi delle complicanze microangiopatiche nel diabete mellito. G Ital Diab Metab 2018; 38: 67-75.
4. Avogaro A. La malattia cardiovascolare nel paziente diabetico: fattori di rischio, storia clinica e prevenzione. G Ital Cardiol 2016; 17 (Suppl 2) :3S-12S.
5. Taylor GI, Pan WR. Angiosomes of the leg. Anatomic study and clinical implications. Plast

- Reconstruct Surg 1998; 102: 599-616.
6. Neville RF, Attinger CE, Bulan EJ, et al. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? *Ann Vasc Surg* 2009; 23: 367-73.
 7. Lida O, Nanto S, Uematsu M, et al. Importance of the angiosome concept for endovascular therapy in patients with critical limb ischemia. *Catheter Cardiovasc Intervent* 2010; 75: 837.
 8. Osawa S, Terashi H, Tsuji Y, et al. Importance of the six angiosomes concept through arterial-arterial connections in CLI. *Int Angiol* 2013; 32: 375-85.
 9. Ziegler KR, Muto A, Eghbalieh SDD, Dardik A. Basic Data Related to Operative Infrainguinal Revascularization Procedures: A Twenty Year Update. *Ann Vasc Surg* 2011; 25: 413-22.
 10. Mahmood A, Seng MRC, Garnham A, et al. Composite sequential grafts for femorocrural bypass reconstruction: Experience with a modified technique. *J Vasc Surg* 2002; 36: 772-8.
 11. Arvela E, Venermo M, Soederstroem M, Albaeck A, Lepaentalo M. Outcome of infrainguinal single-segment great saphenous vein bypass for critical limb ischemia is superior to alternative autologous vein bypass, especially in patients with high operative risk. *Ann Vasc Surg* 2012; 26: 396-403.
 12. Farber A, Menard TM, Conte MS, et al. Surgery or Endovascular Therapy for Chronic Limb-Threatening Ischemia. *N Engl J Med* 2022; 387: 2305-16.
 13. Bradbury AW, Moakes CA, Popplewell M, et al. A vein bypass first versus a best endovascular treatment first revascularisation strategy for patients with chronic limb threatening ischaemia who required an infra-popliteal, with or without an additional more proximal infra-inguinal revascularisation procedure to restore limb perfusion (BASIL-2): an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401: 1798-1809.

Prof. Raoul Borioni, Dott.ssa Alessia Salerno, Dott.ssa Maria Chiara Tesori, Prof. Francesco Speciale; U.O.C. Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma

Per la corrispondenza: raoulborioni@alice.it

Ulcere cutanee: tecniche di debridement

F. Topo

Condizione indispensabile alla guarigione di una lesione è la buona preparazione del letto di una lesione ulcerativa. Questo avviene grazie alla *Wound Bed Preparation* (WBP), “buona preparazione della ferita” che oggi s’identifica con l’acronimo TIME; ogni lettera ha un suo significato: T (Tessuto non vitale o carente), I (Infezione o infiammazione), M (Macerazione o secchezza, squilibrio dei fluidi), E (Epidermide margini non proliferativi o sottominati).

T: la presenza di tessuto necrotico e/o devitalizzato ostacola la guarigione, impedisce la valutazione della profondità e delle dimensioni della lesione, è focolaio di infezione, ostacola meccanicamente la contrazione e disturba il processo di riepitelizzazione.

Gli interventi clinici della WBP sono volti ad eseguire il **debridement** che altro non è che lo sbrigliamento, rimozione del tessuto necrotico e/o devitalizzato il cui risultato finale è la preparazione del fondo della ferita.

Il debridement

- Rimuove il tessuto necrotico
- Rimuove le cellule senescenti dal letto della ferita
- Rimuove le cellule non migranti dal bordo della ferita
- Rimuove i batteri in eccesso o anomali
- Migliora la disponibilità di Fattori di Crescita

Esistono tecniche diverse a seconda del tipo di tessuto da rimuovere:

- Meccanico
- Autolitico
- Enzimatico
- Osmotico
- Chirurgico
- Con ultrasuoni
- Biologico

Meccanico

- *Wet to Dry* (doloroso, poco selettivo, danneggia il tessuto normale, residuano garze sul fondo della lesione con aumentato rischio infettivo, basso costo della garza, necessità di cambi frequenti)
- Garza asciutta (dolore)
- Medicazioni in fibre monofilamento (veloce, costoso)

Wet to dry (garza bagnata-asciutta) metodo: non selettivo, doloroso, abbastanza immediato, dipende dalla capacità dell’operatore, dalla macerazione del tessuto perilesionale, può causare sanguinamento, può essiccare e danneggiare il tessuto neoformato, è a basso costo.

Più efficace e veloce il metodo che si avvale di “Medicazioni in fibre di monofilamento”.

Autolitico

Agisce in virtù del rilascio di enzimi proteolitici endogeni (collagenasi, elastasi, mieloperossidasi, acido idrossilasi, lisozimi) del paziente e dell’attivazione dei fagociti. Questi enzimi ammorbidiscono, degradano e sciolgono il tessuto necrotico o lo *slough* nelle ferite, consentendone la digestione da parte dei macrofagi. Ha lo scopo di reidratare, ammorbidire e liquefare l’escara coriacea e lo *slough*. È controindicato in caso d’infezione.

Enzimatico

Sfrutta gli enzimi proteolitici, in gel o in unguento, che dovrebbero agire in sinergia con gli enzimi endogeni. Ha il vantaggio di avere una manipolazione facile e sicura di questi prodotti. La pomata enzimatica dovrebbe essere applicata in uno strato di circa 2-3 mm di spessore sulle aree di tessuto non vitale, una o due volte al giorno.

Osmotico

Attraverso il principio dell'osmolarità la medicazione richiama liquidi dal tessuto circostante. Ciò riduce l'edema e, in virtù dell'aumento dell'essudato, realizza il *debridement* autolitico.

Chirurgico

Debridement con taglienti: procedura chirurgica minore, eseguita al letto del paziente e che implica la rimozione di tessuto con un bisturi o con forbici.

Debridement chirurgico: procedura eseguita anche in anestesia generale, utilizzando vari strumenti chirurgici. È da prendere in considerazione solo se le altre tecnologie non sono efficaci. Lo sbrigliamento chirurgico può essere la prima scelta in caso di grave infezione della ferita. Sebbene sia un metodo rapido, dipende dalla capacità dell'operatore, provoca dolore e può causare sanguinamento, quindi va eseguito con attenzione nei pazienti che hanno disordini della coagulazione o fanno uso di anticoagulanti e/o anti aggreganti. È necessario quindi valutare le condizioni generali del paziente. È un procedimento selettivo, controindicato in paziente con grave arteriopatia, in cui è meglio aspettare la linea di demarcazione, o in paziente con grave malattia in fase terminale.

Ultrasuoni

È un approccio mini invasivo, con curva di apprendimento rapida, sedute ripetute, tempi prolungati, costi iniziali importanti,

manipoli risterilizzabili. La facilità di utilizzo consente di poter eseguire questa procedura ripetutamente.

Biologico

Utilizza larve viventi, solitamente di *Lucilia Sericata* (più comunemente conosciuta come mosca verde), allevate in condizioni di sterilità, che vengono collocate su ferite necrotiche/con *slough*. Le larve si nutrono del tessuto necrotico e dell'essudato presenti all'interno della ferita, sbrigliando pertanto il tessuto devitalizzato. Le secrezioni delle larve contengono sostanze antibatteriche che riducono la carica batterica esercitando un effetto batteriostatico, ed enzimi proteolitici che provocano la degradazione dell'escara attraverso la degradazione della matrice di collagene. È un procedimento selettivo, non causa dolore, non causa sanguinamento, abbastanza rapido, scarsamente accettato, con attività enzimatica e antibatterica, costoso.

Possiamo concludere che ogni tecnica ha vantaggi e svantaggi e che è possibile l'applicazione di più metodi in associazione fra loro: sarà sempre l'operatore a scegliere la tecnica più idonea!

Dott. Filippo Topo, Direttore della UOSD di Diagnostica e Terapia Vascolare "Piede Diabetico", P.O. Marcanise, ASL Caserta

Per la corrispondenza:
filippotopo@gmail.com

Dalle medicazioni avanzate ai sostituti dermici. Il ruolo del collagene

G. Guarnera

Le radici

La cura delle ferite ha radici antiche, perché di fatto da sempre l'uomo ha cercato di lavare e medicare una ferita con i prodotti che aveva a disposizione, per lo più ricavati dalla natura (detersione con vino, aceto, birra, miele, apposizione di lamine formate da erbe miste, unguenti e oli profumati).

Nel corso della storia alcune osservazioni e intuizioni hanno consentito di migliorare l'approccio clinico ai pazienti affetti da ulcere, come la tesi secondo cui la medicazione deve essere ripetuta raramente per non disturbare il processo di cicatrizzazione e l'esortazione a non abusare di unguenti e cerotti¹.

L'importanza di tale atteggiamento terapeutico è largamente condiviso e rientra nel concetto della preparazione del letto dell'ulcera.

I moderni concetti: l'ambiente umido e la preparazione del letto dell'ulcera

Un contributo fondamentale allo sviluppo delle moderne medicazioni viene dalle osservazioni di George Winter che pubblicò sulla prestigiosa rivista scientifica *Nature* un lavoro sperimentale intitolato "*Formation of the scab and the rate of epithelisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig*"². Egli, coprendo una lesione superficiale indotta su cute di due maiali domestici con una pellicola di materiale occlusivo in polietilene, ottiene al di sotto di essa un ambiente caldo e umido in grado di garantire una riepitelizzazione due volte più rapida se confrontata con la guarigione di un'analogha lesione ma esposta all'aria. Tale studio ha stabilito il principio della guarigione in ambiente umido, e ha introdotto il concetto di interazione fra medicazione e lesione, con lo scopo finale di creare un ambiente idoneo all'accelerazione

del processo riparativo. L'esperienza di Winter fu confermata sull'uomo l'anno successivo, sempre su *Nature*, dai dermatologi Cameron Hinman e Howard Maibach³.

Tali osservazioni fondamentali sono state riprese e inquadrare nel concetto generale di preparazione del letto dell'ulcera (*Wound bed preparation*), che consiste nella "*gestione globale e coordinata della lesione volta ad accelerare i processi endogeni di guarigione e a promuovere l'efficacia di altre misure terapeutiche*". Prende in esame carica necrotica, carica cellulare e quota di essudato al fine di valutare l'efficacia di un iter terapeutico.

Questo approccio è stato caratterizzato con l'acronimo **TIME** (T = debridement tessutale, I = trattamento dell'infiammazione e dell'infezione, M = gestione dell'essudato, E = stimolo alla riepitelizzazione a partenza dai margini della lesione)⁴⁻⁶.

Le medicazioni avanzate

Le medicazioni tecnologicamente avanzate sono entrate nella pratica clinica con l'obiettivo di favorire una adeguata preparazione del letto della lesione, creando il microambiente idoneo a stimolare la riepitelizzazione. La costante innovazione tecnologica ha messo a disposizione del clinico prodotti in grado di combattere l'infezione, gestire l'essudato in eccesso, lenire il dolore. Pur non disponendo, se mai fosse possibile, di una medicazione ideale, è possibile scegliere con successo in relazione alle fasi evolutive della lesione (Tab. 1).

Nel corso del tempo sono state proposte varie classificazioni delle medicazioni avanzate, in relazione alla loro composizione, funzione e modalità di azione. I costituenti principali sono rappresentati da idrocolloidi,

idrogel, schiume di poliuretano, idrofibre, film semipermeabili⁷.

Nel corso dell'ultima revisione dei livelli essenziali di assistenza (LEA) eseguita dal Ministero della Sanità 6 anni fa e pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale il 18/3/2017, sono stati presi in considerazione i principali principi attivi con le relative indicazioni per la medicazione delle ulcere (Tab. 2).

La matrice extracellulare

La scelta della medicazione rappresenta una fase della gestione del paziente con ulcera che prevede prioritariamente il trattamento della patologia che ha causato la lesione. La risoluzione della causa e le medicazioni non sempre portano a

guarigione, per una serie di motivi correlabili di solito a dimensioni, profondità, sede della lesione. Dobbiamo considerare che una qualunque causa lesiva (vascolare, da pressione, traumatica) genera un danno e una distruzione della matrice extracellulare, che viene riparato dall'organismo con la creazione di un tessuto fibroso e la formazione di una cicatrice.

La matrice extracellulare non è solo un tessuto di supporto ma è l'elemento chiave che regola l'infiltrazione cellulare, la rigenerazione tissutale e la guarigione dell'ulcera.

Quindi ricostituire una matrice extracellulare significa permettere una riparazione funzionale del danno.

Obiettivi di una medicazione

- **Barriera fisica protettiva**
- **Assorbimento dell'essudato**
- **Creazione di un microambiente necessario per l'epitelizzazione**
- **Proprietà antibatteriche**
- **Sollievo dal dolore**

Tab. 1. Obiettivi delle medicazioni.

Ulcere e medicazioni
I nuovi LEA (G.U. del 18/3/2017)

- **Alginati** (Ulcere emorragiche, cavitari, infette)
- **Idrocolloidi** (Ulcere in fase di granulazione con essudato basso o medio)
- **Idrofibre** (Ulcere con essudazione medio-alta, cavitari e infette)
- **Idrogel** (Ulcere necrotiche e fibrinose)
- **Schiume di poliuretano** (Ulcere a media essudazione, riducono la pressione sulla lesione)
- **Medicazioni in Argento** (Ulcere in colonizzazione critica e infette)
- **Medicazioni cavitari** (agiscono per zaffamento)
- **Garze e sostanze ad azione emolliente**

Tab. 2. Medicazione delle ulcere secondo i LEA 2017.

I sostituti dermici e il collagene

In questo contesto si inquadrano i sostituti dermici, prodotti di ingegneria tessutale, di origine umana o animale, che posseggono la capacità di riprodurre le funzioni strutturali, biomeccaniche e biochimiche della matrice extracellulare e quindi costituire un substrato idoneo per una rapida colonizzazione da parte delle cellule dell'ospite.

Si basano su componenti della matrice extracellulare, principalmente collagene, che rappresenta fisiologicamente il componente principale della matrice extracellulare (tipo I per l'80-85%; tipo III per l'8-11%). Il collagene svolge un ruolo fondamentale nella riparazione tessutale in virtù delle proprie qualità di forza meccanica, stabilità termica e chimica, interazioni con le cellule deputate alla riepitelizzazione.

Di recente hanno avuto una grande diffusione nella pratica clinica le matrici dermiche acellulari, biomateriali naturali, per lo più a base di collagene, trattati in modo da rimuovere tutte le cellule e trattenere tutte le altre parti non antigeniche della composizione tessutale originale, che possano far da guida alla rigenerazione tessutale.

Le percentuali di attecchimento e guarigione delle lesioni possono essere aumentate dall'applicazione della pressione negativa. Dopo un innesto di sostituto dermico si può ricorrere ad un innesto

epidermico autologo o ottenere la guarigione con la riepitelizzazione cellulare dai bordi della lesione (Fig. 1).

Una nuova e interessante prospettiva è rappresentata dal collagene umano ricombinante: geni umani vengono trasdotti in piante di tabacco capaci di generare collagene di tipo I, puro, in tutto uguale al collagene umano. È l'unico tipo di collagene disponibile in gel e quindi particolarmente indicato nel trattamento dei tramiti fistolosi, delle lesioni profonde e a margini irregolari o con severa alterazione della cute circostante⁸.

Uno sguardo al futuro

Viviamo in una epoca di alto sviluppo tecnologico, e la bioingegneria tessutale e la nanotecnologia offrono soluzioni terapeutiche affascinanti, come equivalenti cutanei popolati di cellule attive, medicazioni con cellule staminali, medicazioni con macrofagi polarizzati verso la fase di induzione della riepitelizzazione, stampa tridimensionale dei tessuti utilizzando un bioinchiostro contenente cellule viventi coltivate in vitro o attraverso idrogel in grado di incapsulare le cellule e favorire la diffusione di ossigeno e sostanze nutritive⁹.

È auspicabile che tali progressi si manifestino sempre in un contesto culturale, basato su studi di alta qualità ed evidenza, e socioeconomico, basato su un rapporto costo-beneficio ottimale.



Fig 1. Vasta lesione ulcerativa della gamba. Dopo adeguata preparazione del letto della lesione, applicazione di matrice dermica acellulare di collagene suino, fenestrata e rinforzata da membrana esterna di silicone. Dopo 2 settimane si osserva regolare attecchimento e induzione di tessuto di granulazione. Dopo 1 mese il processo di riepitelizzazione è quasi completo.

BIBLIOGRAFIA

1. Bonadeo P, Guarnera G. Ferite-Piaghe-Ulcere. Un viaggio tra storia e umanità. Torino: Minerva Medica Ed., 2021.
2. Winter G. Formation of scab and the rate of epithelialisation of superficial wounds in the skin of the young domestic pig. *Nature* 1962; 193: 293-4
3. Hinman CD, Maibach H. Effect of Air Exposure and Occlusion on Experimental Human Skin Wounds. *Nature* 1963; 200: 377-8.
4. Falanga V. Classifications for wound bed preparation and stimulation of chronic wounds. *Wound Rep Reg* 2000; 8: 347-52.
5. Sibbald RG, Williamson D, Orsted HL, et al. Preparing the wound bed – debridement, bacterial balance and moisture balance. *Ostomy Wound Manage* 2000; 46: 14-35.
6. Schultz GS, Sibbald RG, Falanga V, et al. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management. *Wound Repair Regen* 2003; 11 Suppl 1: S1-28.
7. Guarnera G. Ulcere vascolari degli arti inferiori. Torino, Minerva Medica Ed., 2016.
8. Guarnera G, Borioni R, Fratticci L, Tesori MC, Paciotti C. Recombinant human collagen: case studies of a new solution for atypical refractory ulcers. *Wounds International* 2022; 13: 46-9.
9. Ashammakhi N, GhavamiNejad A, Tutar R, et al. Highlights of advancing frontiers in tissue engineering. *Tissue Engineering* 2022; 28: 633-64.

Prof. Giorgio Guarnera, Divisione di Chirurgia Vascolare, Aurelia Hospital, Roma; Centro Medico Polispecialistico Studio Appia 197, Roma

Per la corrispondenza: gguarnera@tiscali.it

Fast track anemia: stato dell'arte e prospettive

Moderatori: Maria Beatrice Rondinelli, Antonella Di Bartolomei

“Fast track anemia”: stato dell'arte e prospettive

M.B. Rondinelli, A. Di Bartolomei

Il *Patient Blood Management* (PBM) è un approccio **multidisciplinare, multimodale** ed integrato per la gestione appropriata della risorsa sangue, che si applica con l'adozione dell'insieme di tecniche utilizzabili nel singolo paziente. È un approccio multi professionale, multimodale e paziente centrico per la gestione ottimale dell'anemia, dell'emostasi chirurgica, per il contenimento del fabbisogno trasfusionale allogenico nel perioperatorio e per l'impiego appropriato degli emocomponenti e dei farmaci plasmaderivati.

Le raccomandazioni internazionali delineano il percorso applicativo del PBM secondo “tre pilastri fondamentali”:

1. primo pilastro: la preoperatoria;
2. secondo pilastro: il contenimento delle perdite ematiche;
3. terzo pilastro: correzione dell'anemia
l'ottimizzazione della tolleranza all'anemia.

Il PBM comprende tutti gli aspetti di valutazione del paziente e tutto il **management clinico** attorno al processo che porta alla decisione di trasfondere, compreso il corretto e appropriato utilizzo delle indicazioni alla trasfusione, così come la riduzione delle perdite di sangue e l'ottimizzazione dell'emopoiesi.

Le differenti metodologie del PBM affiancano quindi tutto l'iter assistenziale e

vengono selezionate sulla base della tipologia chirurgica e del controllo del processo di anemizzazione, basti pensare all'importanza che le metodiche di recupero perioperatorio del sangue hanno nella valorizzazione delle perdite ematiche chirurgiche, in particolare negli interventi chirurgici ad alto rischio emorragico.

Lo sviluppo di un network tra ospedale e cure primarie territoriali, parzialmente avviato solo in alcune regioni italiane, rappresenta sicuramente un nuovo scenario che necessita di sviluppo e modelli applicativi, con l'obiettivo di risultati assistenziali ottimizzati ed economicamente sostenibili.

Negli ultimi decenni, l'implementazione nella pratica clinica della Chirurgia mini invasiva ha consentito di ridurre significativamente i tempi di ripresa e la durata della degenza post-operatoria con un conseguente miglioramento dei risultati a breve termine e della qualità percepita da parte dei pazienti. Allo scopo di ottimizzare la riabilitazione dei pazienti dopo un intervento chirurgico, è stato introdotto a metà degli anni novanta, dal chirurgo danese Henrick Kehlet, il concetto della *fast-track surgery* che associa appunto tecniche chirurgiche mini-invasive ed endoscopiche e protocolli gestionali del paziente che mirano al ristabilimento precoce delle normali funzioni, al controllo del dolore, al risparmio di

trasfusioni di sangue, alla riabilitazione post-operatoria intensiva (es. ripresa precoce dell'alimentazione e della deambulazione, alla rimozione dei presidi). Questo percorso di cura è meglio noto come *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS), ossia "miglior recupero post-operatorio". L'obiettivo di questo approccio standardizzato, pianificato, coordinato, multimodale e multidisciplinare e basato sulle migliori evidenze scientifiche, è quello appunto di ridurre al minimo la risposta metabolica, neuroendocrina e dell'intero organismo allo stress chirurgico, ottenendo una ripresa funzionale più precoce, una riduzione delle complicanze post-operatorie, una degenza ospedaliera ridotta ed una conseguente riduzione dei costi sanitari, consentendo il miglioramento complessivo della qualità di cura.

Se si analizza il termine *Fast Track* (percorso veloce), si potrebbe pensare che l'obiettivo principale sia quello di ottenere una dimissione precoce del paziente indipendentemente dalle condizioni cliniche. La realtà dei fatti è che tale dimissione precoce è la diretta conseguenza del vero obiettivo di questo protocollo e cioè: migliorare la riabilitazione del paziente che viene sottoposto ad un intervento chirurgico maggiore e la riduzione di tutte le complicanze possibili. Nonostante le singole procedure dei protocolli *Fast Track* siano supportate da moltissime basi scientifiche, l'inserimento di questo programma nella pratica chirurgica moderna è ancora insufficiente. Probabilmente questa resistenza è dovuta sia alla difficoltà di porre fine a pratiche cliniche ormai consolidate, sia alla necessità di dover rivoluzionare l'intero assetto organizzativo della struttura ospedaliera, poiché il programma richiede un team fondato ad hoc in cui è fondamentale la collaborazione interdisciplinare. La creazione di uno specifico percorso ospedaliero diagnostico terapeutico certificato (PDTA) da un gruppo multidisciplinare diventa un elemento portante, soprattutto per identificare le priorità procedurali, le

differenti competenze e i livelli di responsabilità.

L'approfondimento di questi indici permette quindi di caratterizzare in modo sistematico e puntuale l'eziopatogenesi dell'anemia e contrastarla con presidi terapeutici opportuni.

L'algoritmo di valutazione proposto da questo studio prevede anche la valorizzazione diagnostica degli indici di Wintrobe (MCV, MCH, MCHC) per l'orientamento differenziale dell'anemia nelle diverse possibilità:

1. anemia normocromica normocitica (anemia da flogosi cronica, anemia da insufficienza renale cronica);
2. anemia ipocromica microcitica (anemia ferro carenziale);
3. anemia normocromica macrocitica (anemia da deficit di acido folico e vit. B12, anemia diseritropoietica).

Elementi fondamentali sono poi rappresentati dalla determinazione del valore di ferritina sierica, dall'indice di saturazione della transferrina e dall'indice di creatinina clearance (vedi algoritmo terapeutico) proposto dallo stesso gruppo interdisciplinare.

L'utilizzo perioperatorio di ferro per uso parenterale deve essere infatti considerato di prima scelta, in quanto costituisce l'unica via di somministrazione in grado di incrementare i livelli di sideremia e rappresentare lo stimolo adeguato per il midollo eritropoietico, nelle forme di anemia da infiammazione cronica.

La controindicazione assoluta è rappresentata dalle forme di intolleranza e da possibili reazioni anafilattiche, che possono manifestarsi nel paziente, anche durante la prima somministrazione.

L'inizio corretto di un programma di terapia marziale deve necessariamente iniziare prevedendo l'infusione a goccia lenta di una dose test, che è rappresentata da 1/10

della dose totale in 250 cc di soluzione fisiologica allo 0,9%.

La prevalenza di queste reazioni è associata non tanto alla forma farmaceutica quanto alla dose totale e all'intervallo di somministrazione.

Le tipologie di ferro per uso parenterale presenti in commercio e la loro posologia sono di seguito descritte:

1. ferro destrano ad alto peso molecolare: 125 mg in 100 cc di NaCl allo 0,9% per due volte alla settimana;
2. ferro destrano a basso peso molecolare: 125 mg in 100 ml di NaCl allo 0,9% per due volte alla settimana;
3. ferro gluconato: 100 mg in 100 ml di NaCl allo 0,9% per due volte alla settimana;
4. ferro sucrosio: 100 mg in 100 ml di NaCl allo 0,9% per due volte alla settimana;
5. ferrocarrbossimaltoso: 200 mg in 250 ml di soluzione fisiologica in monosomministrazione settimanale.

Quest'ultima preparazione farmacologica, non ancora disponibile in ambito nazionale ma presente in ambito europeo, ha la particolarità di prevedere un'unica dose terapeutica con una bassa incidenza di reazioni collaterali.

Le tipologie di ferro per uso orale sono rappresentate da:

1. ferro solfato: 200 mg una compressa al giorno in assunzione orale;
2. ferro saccarato: 100 mg una compressa al giorno in assunzione orale;
3. ferro bisglicinato: 14 mg una compressa al giorno in assunzione orale.

Quest'ultima formulazione di ferro bisglicinato, presente come prodotto farmacologico da qualche anno, potrebbe essere una valida alternativa ed opportunità terapeutica da valorizzare in questo settore di applicazione; questa specificità è sostenuta

dal fatto che il principio attivo è idrosolubile e biodisponibile con alta compliance da parte del paziente, presentando inoltre un alto profilo di sicurezza.

È possibile assumere che il 20-30% dei pazienti che accedono all'area Emergenza presenti un'anemia di grado da moderato a severo e che un'elevata percentuale riconosca una componente siderocarenziale, meno frequentemente associata anche a carenza di altri ematinici (vit. B12, acido folico).

La terapia trasfusionale in Emergenza (PS) è responsabile del consumo dal 10% al 30% delle unità trasfuse in ospedale. È probabile che la necessità di gestire il paziente in tempi più stretti rispetto a quelli del ricovero ordinario determini una minore adesione a criteri di appropriatezza.

In mancanza di percorsi clinico-diagnostici alternativi per la rapida presa in carico del paziente, la terapia trasfusionale è vista come l'unica strategia possibile in area Emergenza. La terapia trasfusionale è inappropriata nel 21.4% dei casi nei pazienti trasfusi in PS.

Al momento i pazienti con anemia che giungono in PS vengono generalmente trasfusi per poi essere dimessi o ricoverati presso i reparti per l'inquadramento diagnostico; ciò comporta l'uso di sangue allogeneo (con i costi e i rischi ad esso legati). Infatti è dimostrato che i pazienti trasfusi hanno una mortalità maggiore rispetto ai non trasfusi, oltre a una degenza più lunga e una ricaduta più frequente se non posta diagnosi dell'anemia. È in tale ambito che è nato il progetto **Fast-track anemia clinic in alcune realtà nazionali**.

In questo percorso il paziente che giunge per anemia al PS viene innanzitutto valutato per grado di anemia, sintomatologia, tipo di anemia (acuta o cronica) e viene sottoposto ad esami clinico-strumentali e analisi cliniche (vengono eseguiti in PS l'emocromo, ferritina,

sideremia, transferrina, reticolociti, creatinina, coagulazione, acido folico e vit B12).

Il corretto approccio all'anemia subacuta/cronica anche di grado elevato, ma **cl clinicamente tollerata** dal paziente, dovrebbe prevedere di riservare la terapia trasfusionale ai pazienti che per grado di anemia, segni di instabilità e/o comorbidità abbiano bisogno di un rapido ripristino della capacità ossiforetica ematica.

Bisogna quindi procedere in tempi rapidi alla definizione diagnostica con:

- rapido inquadramento diagnostico;
- trattamento farmacologico appropriato.

Il rischio trasfusionale è dose-dipendente ed incide sull'*outcome* del paziente anche per una sola unità trasfusa.

È auspicabile l'istituzione all'interno del Dipartimento di Emergenza di una unità clinica per la diagnosi ed il trattamento tempestivo dell'anemia carenziale (modello "**Unità di diagnosi rapida**"). Viene quindi differenziato se è un'anemia ad insorgenza acuta (emolisi, emorragia) o cronica (carenziali). Dopo quest'attenta valutazione, dimostrato che si tratta di un'anemia cronico-carenziale, si può correggere la carenza integrando i depositi marziali. Nello specifico una saturazione della transferrina <20% deve essere reintegrata con Fe ev.

Conclusioni

Questa attuale incentivazione del PBM è sostenuta dall'appropriata ed indispensabile necessità di coniugare il miglioramento dell'*outcome* con la riduzione dei rischi assistenziali.

Il radicale cambiamento delle strutture ospedaliere, la contrazione delle risorse umane e tecniche, la necessità di codificare ogni ricovero chirurgico e clinico avvalorano i percorsi operativi di "*Patient Blood Management*", in quanto sinergici con questa evoluzione.

Lo sviluppo di un *network* tra ospedale e cure primarie territoriali, parzialmente avviato

solo in alcune regioni italiane, rappresenta sicuramente un nuovo scenario che necessita di sviluppo e di modelli applicativi con l'obiettivo di risultati assistenziali ottimizzati ed economicamente sostenibili.

L'obiettivo strategico della consulenza di Medicina Trasfusionale nei percorsi di *Patient Blood Management* è l'elaborazione di un "progetto peri operatorio" calibrato sulle caratteristiche ematologiche del paziente e sulle varie modalità di *blood conservation* disponibili, nel rispetto dei tempi di programmazione chirurgica.

Questa recente esperienza iniziata presso una struttura di PBM inserita in un contesto ospedaliero che annovera un'esperienza decennale in ambito di ottimizzazione di terapie alternative all'uso di sangue allogenico, potrebbe rappresentare un valido modello a cui riferirsi per l'avvio di una modalità assistenziale innovativa che possa coniugare il miglioramento della prognosi e la sostanziale riduzione dei rischi clinici e dei costi correlati.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

AABB. Standards for a Patient Blood Management Program. 1st edition. 2014. <https://www.aabb.org/>.

Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. *Transfusion* 2008; 48: 988-1000.

Beattie WS, Karkouti K, WiJeysundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in non cardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; 110: 574-81.

Bisbe E, Castillo J, Saez M, Santiveri X, Ruiz A, Munoz M. Prevalence of preoperative anaemia and hematinic deficiencies in patients scheduled for elective major joint orthopedic surgery. *Transfus Alternat Transfu Med* 2009; 10: 166-73.

Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015; 372; 1832-43.

Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348: 1055-60.

- Ganz T. Hcpidin, a Key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102: 783-8.
- Garcia-Erce JA, Cuenca J, Munoz M. Role of intravenous iron in elective and non elective orthopedic surgery. *Semin Hematol* 2006; 43: S 32-S35.
- Gómez-Ramírez S, Bisbe E, Shander A, Spahn DR, Muñoz M. Management of Perioperative Iron Deficiency Anemia. *Acta Haematol* 2019; 142: 21-9.
- Goodnough LT, Brecher ME, Kanter MH, AuBuchon JP. Transfusion medicine. Second of two parts-blood conservation. *N Engl J Med* 1999; 340: 525-33.
- Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; 106: 13-22.
- Goodnough LT, Price TH, Rudnick S, Soegiarso RW. Preoperative red cell production in patients undergoing aggressive autologous blood phlebotomy with and without erythropoietin therapy. *Transfusion* 1992; 32: 441-5.
- Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. *J Orthop Trauma* 2002; 16: 39-44.
- Husted H, Lunn TH, Troelsen A, Gaarn-Larsen L, Kristensen BB, Kehlet H. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? *Acta Orthop* 2011; 82: 679-84.
- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; 123: 615-24.
- Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248: 189-98.
- Messori A, Santarasci B, Trippoli S, Vaiani M. Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmacoeconomico. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles* 2003; 5: 53-67.
- Ministero della Salute. Decreto 29/10/2013 "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2013" (13A10048). GU Serie Generale n. 292 del 13-12-2013: 3- 13.
- Ministero della Salute. Decreto 20/05/2015 "Programma di autosufficienza nazionale del sangue e dei suoi prodotti, per l'anno 2015" (15A05374). GU n. 161 del 14-7-2015: 97-109.
- Ministero della Salute. Decreto 2/11/2015 "Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti" (15A09709). GU n. 300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69.
- Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396-407.
- Pape A, Habler O. Alternatives to allogeneic blood transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007; 21: 221-39.
- Rondinelli MB, Pallotta F, Rossetti S, et al. Integrated strategies for allogeneic blood saving in major elective surgery. *Transfus Apher Sci* 2011; 45: 281-5.
- Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion* 2010; 50: 753-65.
- Taylor SE, Cross MH. Clinical strategies to avoid blood transfusion. *Anaesth Intens Care Med* 2015; 14: 48-50.
- Vaglio S, Prisco D, Biancofiore G, et al. Recommendations for the implementation of a Patient Blood Management programme. Application to elective major orthopaedic surgery in adults. *Blood Transfus* 2016; 14: 23-65.
- Wang SM, Caldwell-Andrews AA, Kain ZN. The use of complementary and alternative medicines by surgical patients: a follow-up survey study. *Anesth Analg* 2003; 97: 1010-15.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-23.
- Dott.ssa Maria Beatrice Rondinelli, Dott.ssa Antonella Di Bartolomei, U.O.S. Patient Blood Management; U.O.C. SIMT, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma
- Per la corrispondenza:
adibartolomei@scamilloforlanini.rm.it

Anemie carenziali: aspetti diagnostici e terapie marziali di terza generazione

A. Di Bartolomei, M.B. Rondinelli

L'autorevole articolo scientifico apparso su Lancet nel 2011¹ pose l'attenzione sul sostanziale concetto che una condizione di anemia in fase preoperatoria predispone all'intensificarsi di fattori prognostici negativi, in termini di aumento del periodo di ospedalizzazione e di incidenza di eventi avversi correlati.

Un paziente che affronta un atto operatorio con un livello ottimale di emoglobina costituisce una condizione prognosticamente favorevole in quanto:

- a) la correzione terapeutica di uno stato anemico rappresenta una condizione ottimale di risposta per evitare scompensi ossiforetici e quindi emodinamici;
- b) i globuli rossi *neoprodotti* dai trattamenti di prevenzione dell'anemia possono essere considerati neocellule che sopravvivono molto di più dei globuli rossi ottenibili con la trasfusione di sangue;
- c) le terapie ed i trattamenti di prevenzione dell'anemia con mezzi farmacologici generalmente non deprimono con "feedback" negativo l'incremento endogeno di eritropoietina, diversamente dalla trasfusione allogenica di globuli rossi, permettendo anche una ripresa di produzione midollare autonoma^{2,3}.

In un recente "Consensus Internazionale"⁴ viene messo in evidenza come, in oltre il 40% dei pazienti candidati ad intervento chirurgico elettivo, viene diagnosticata un'anemia sideropenica in fase preoperatoria ed introduce una valutazione di tipo multiparametrico ad una distanza ottimale di almeno 28-30 giorni prima dell'intervento chirurgico, basati sui seguenti indici:

- 1) emoglobina basale con consensuale valutazione degli indici eritrocitari;
- 2) valutazione del bilancio marziale: sideremia, ferritina, transferrina ed indice di saturazione della transferrina;
- 3) valutazione degli indici di funzionalità renale.

L'anemia sideropenica è la forma più frequentemente riscontrata, sia nella popolazione mondiale sia nei pazienti in fase preoperatoria, nei quali intervengono diversi fattori che contribuiscono all'instaurarsi di un quadro ferro depletivo, ed in particolare: la presenza di comorbidità, le interferenze farmacologiche, la scarsa assunzione di alimenti ricchi di ferro, lo scarso assorbimento metabolico ed eventuali perdite emorragiche croniche correlate alla patologia di base.

Il parametro eziologico differenziativo delle anemie sideropeniche è rappresentato dalla percentuale di saturazione della Transferrina (TSAT%) come è evidenziato da molti documenti e raccomandazioni di contesto⁵.

Ai fini dell'ottenimento della risoluzione terapeutica dell'anemia sideropenica è importante valutare il tipo di terapia marziale da prescrivere, le interferenze farmacologiche, la compliance del paziente e soprattutto il timing dell'intervento chirurgico⁶.

Per questo motivo nei pazienti con anemia sideropenica o sideropenica senza anemia, è necessario intervenire, con un timing adeguato alle esigenze preoperatorie, con una somministrazione per via orale di ferro alla dose di 100 mg al giorno, in associazione con acido ascorbico che migliora l'assorbimento del ferro.

Una terapia marziale corretta e ben condotta, in assenza di interferenze farmacologiche, dovrebbe indurre ad un incremento dei reticolociti entro 7/10 giorni e ad un aumento dell'emoglobina di 1 gr/dL in due settimane di trattamento. L'assenza di risposta ottimale alla terapia orale è frequente sia per gli effetti collaterali, ma soprattutto per l'assenza dei tempi necessari per un compenso farmacologico adeguato. Per queste valutazioni è importante il coinvolgimento della Medicina di base con programmi di formazione specifici per la sensibilizzazione alla diagnostica e terapia di un quadro anemico preoperatorio⁷.

Nei pazienti non rispondenti alla terapia orale è necessario prevedere l'uso parenterale di ferro, che per diversi anni è stato considerato non *cost-effective*, ma che recenti studi scientifici hanno contribuito a rivalutare⁸.

L'utilizzo perioperatorio di ferro per uso parenterale deve essere infatti considerato di prima scelta, in quanto costituisce l'unica via di somministrazione in grado di incrementare i livelli di sideremia e di ferritina, rappresentando lo stimolo adeguato per il midollo eritropoietico, in tempi brevi, garantendo anche la sua efficacia terapeutica nel postoperatorio. Il ferrocarrbossimaltoso rappresenta una vera pietra miliare nell'ambito dei percorsi di PBM in ambito chirurgico, in quanto ha la particolarità di prevedere un'unica dose terapeutica con una massima efficacia ed una bassa incidenza di reazioni collaterali⁹.

Conclusioni

Molte evidenze scientifiche dimostrano infatti che la correzione terapeutica dei livelli di emoglobina preoperatoria è fondamentale per un miglioramento dell'*outcome* assistenziale del paziente e per una complessiva riduzione dei rischi collegati al periodo di ospedalizzazione.

La valutazione basale del paziente, attraverso la consulenza di Medicina

Trasfusionale, permette quindi la correlazione degli indici eritrocitari con i consensuali parametri di emoglobina ed ematocrito preoperatori che determinano i programmi terapeutici compensativi e prognosticamente ottimali.

La possibilità di utilizzare formulazioni terapeutiche nuove nell'ambito delle terapie marziali garantisce l'opportunità di poter selezionare il tipo di prodotto a base di ferro nella posologia e nelle modalità di somministrazione più adatte e contestualizzate al paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Musallan KM, Tamim HM, Richards T, et al. Preoperative and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011; 378: 1396-407.
2. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011; 106: 13-22.
3. Beattie WS, Karkouti K, Wijesundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in non cardiac surgery: a single-center cohort study. *Anesthesiology* 2009; 110: 574-81.
4. Muñoz M, Acheson AG, Auerbach M, et al. International Consensus Statement on the perioperative management of anemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017; 72: 233-47.
5. Gardner W, Kassebaum N. Global, Regional, and National Prevalence of Anemia and Its Causes in 204 Countries and Territories, 1990–2019. *Curr Dev Nutr* 2020; 4 Suppl 2: 830.
6. Kotzé A, Harris A, Baker C, et al. British Committee for Standards in Haematology Guidelines on the Identification and Management of Pre-Operative Anaemia. *Br J Haematol* 2015; 171: 322-31.
7. Muñoz M, Laso-Morales MJ, Gómez-Ramírez S, Cadellas M, Núñez-Matas MJ, García-Erce JA. Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* 2017; 72: 826-34.
8. Garcia-Erce JA, Cuenca J, Munoz M. Role of intravenous iron in elective and non elective

orthopedic surgery. Semin Hematol 2006; 43: S32-S35.

9. Jericó C, Beverina I, Quintana-Diaz M, et al. Efficacy and safety of high-dose intravenous iron as the first-choice therapy in outpatients with severe iron deficiency anemia. Transfusion 2020; 60: 1443-9.

Dott.ssa Antonella Di Bartolomei, Dott.ssa Maria Beatrice Rondinelli, U.O.S. Patient Blood Management; U.O.C. SIMT; A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
adibartolomei@scamilloforlanini.rm.it

Casi clinici

G. Barrella, M.R. Pagnotta

In questa presentazione vengono descritti brevemente tre casi clinici arrivati in Pronto Soccorso del San Camillo-Forlanini con importante anemia da carenza di ferro, insorta per cause differenti.

Primo caso

Nel primo caso viene descritto il percorso di una donna di 53 anni affetta da sclerosi multipla in trattamento farmacologico, giunta in PS per ciclo emorragico, e alla quale viene riscontrato un valore di Hb di 6.6 gr/dl e con sideremia e ferritina ai limiti del dosabile.

In PS viene quindi trattata con Ferrocabossimaltoso endovena e successivamente viene inviata presso il nostro ambulatorio "Anemie e Patologie del Globulo Rosso" per essere seguita regolarmente.

Giunta alla nostra osservazione, la paziente viene invitata a fare indagini ginecologiche approfondite, data la presenza di continui cicli emorragici.

L'anemia viene da noi trattata subito con ferro e.v., e successivamente con ferro orale e vitamine del gruppo B con ottimi risultati in poco tempo, soprattutto in seguito a risoluzione del problema ginecologico.

Secondo caso

Nel secondo caso clinico si parla di un uomo di 67 anni giunto al nostro PS per cospicuo sanguinamento emorroidario e con valori di Hb pari a 7,5 gr/dl e Tsat del 2%, segno evidente di una importante carenza di ferro, necessario per il corretto funzionamento della eritropoiesi midollare.

Dopo tre settimane torna a controllo con Hb pari a 10 gr/dl ma, avendo presentato un nuovo sanguinamento e visti i parametri di

laboratorio, si decide di procedere con nuova infusione di ferro e.v. Il controllo a quattro settimane mostra un netto recupero con Hb di 13,1 gr/dl e Tsat del 19%.

Il paziente viene seguito poi dal proctologo per il trattamento chirurgico delle emorroidi.

Terzo caso

La protagonista dell'ultimo caso descritto è una giovane donna di 45 anni, che viene sollecitata dal laboratorio analisi, dove aveva eseguito il prelievo, a recarsi in PS per riscontro di Hb molto bassa.

Giunta al PS del San Camillo, vengono eseguiti gli esami ematochimici che mostrano un valore di Hb di 3,5 gr/gl e valori del ferro quasi indosabili. Dopo una consulenza tra il PS e il nostro Servizio Trasfusionale, si decide di inviare direttamente la paziente presso il nostro ambulatorio, vista anche la situazione cronica e stabile della donna. Viene quindi sottoposta ad infusione di ferro e.v. e viene dimessa con controlli ravvicinati a cinque e otto giorni per valutare i livelli di emoglobina, che si confermano in salita come sperato.

A distanza di un mese dalla prima infusione, la paziente torna con valori di Hb in recupero ma con una Tsat del 5%, attribuibile a cicli emorragici come riferito dalla paziente. Nel frattempo anche il sangue occulto eseguito su tre campioni, come da nostra indicazione, risulta negativo. Si procede quindi ad una seconda infusione di ferro e.v. e a distanza di un mese i valori di Hb rientrano quasi nei limiti della norma, fino a raggiungere valori di 12,6 gr/dl dopo quasi due mesi dalla prima infusione. Si prescrive inoltre terapia con ferro per via orale che la paziente tollera molto bene e si valuta nei controlli successivi.

Questo dimostra come, attraverso una particolare attenzione ai casi di anemia carenziale e attraverso la collaborazione multidisciplinare, sia possibile ridurre il numero di trasfusioni improprie anche in quei pazienti in cui i valori di Hb sembrano essere davvero preoccupanti.

Dott.ssa Gianna Barrella, Dott.ssa Maria Roberta Pagnotta, U.O.S. Patient Blood Management; U.O.C. SIMT; A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Per la corrispondenza:
gbarrella@scamilloforlanini.rm.it

L'Isola Tiberina nella storia della Dermatologia e Venereologia

L. Valenzano

Questa antica e famosa isola sorge sul fiume Tevere nel quartiere Trastevere di Roma e, fin dai tempi più remoti, è stata usata come valico fra le due sponde permettendo così di raggiungere il Mar Tirreno per rifornirsi di sale e di merci provenienti dai paesi più lontani. Ha la caratteristica forma di una nave ed è stata appellata nel tempo con le più diverse denominazioni: *“Insula Tiberina”*, *“Inter duos pontes”* (ponte Cestio e ponte Fabricio), *“Insula Epidauri o Aesculapi”*, *“Insula Licaonia”* (Tempio di Giove Licaonio), *“Isola di San Bartolomeo”*, *“Isola della salute”* e tanti altri in rapporto alla sua lunga e travagliata storia e alla sua specifica e multiforme vocazione sanitaria e sociale nelle diverse epoche e religioni. Quest'isola, seppur di dimensioni ridottissime (lunga 270 e larga 67 metri) in quanto è *“la più piccola ed abitata isola al mondo”*, secondo alcuni autori è definibile anche *“sacra”* o *“santa”* perché è stata ininterrottamente sede di luoghi di culto e di ricovero.

Secondo quanto riferito da Tito Livio (59 a.C. – 17 d.C.), la nascita dell'Isola Tiberina sarebbe alquanto originale, fantasiosa e mitologica: *“Si narra che in quel momento il farro era maturo per il raccolto. Ma poiché era sacrilego consumare il frutto di quel terreno, una grande folla tagliò spighe e steli e li gettò nel Tevere. Così i cumuli del grano, incagliandosi nei punti dove l'acqua era bassa, si fermarono coprendosi di melma. A poco a poco, anche con tutto ciò che il fiume trasporta, vi si andò formando un'isola. In seguito, con macigni e mano d'opera,*

quell'area divenne tanto elevata e sicura, da poter sostenere anche portici e templi” (II, 5).

Anche Dionigi da Alicarnasso (60-7 a.C.) e Plutarco (46-125 d.C.) confermano l'evento e precisano che il popolo romano, per protesta contro il re Tarquinio il Superbo, gettò nel Tevere covoni di grano mietuto a campo Marzio, territorio di proprietà del re, e che la rivolta provocò addirittura la cacciata dell'ultimo Re di Roma.

Sempre secondo Tito Livio l'origine della Medicina-Dermatologia avvenne sull'isola. Narra infatti che una grave e insanabile epidemia di peste nel 293 a.C. aveva talmente sconvolto la popolazione, che fu deciso di consultare la Sibilla. Questo illustre personaggio, consultando riti e sacri testi sibillini, interpretò il significato della pestilenza come ira del Dio Asclepio e, per dominare la disgrazia, suggerì di inviare una delegazione in pellegrinaggio a Epidauro dove sorgeva il Tempio maggiore della divinità e ottenere così le modalità della guarigione. Perciò la spedizione partì e, giunta ad Epidauro, fra lo stupore dei presenti, il «serpente sacro» salì sulla nave e lì rimase fino a quando, al ritorno a Roma risalendo il Tevere, abbandonò il natante e si rifugiò sull'isola attorcigliandosi ad un bastone. Questo evento venne interpretato dalla Sibilla come la volontà del Dio che proprio sull'isola fosse costruito un tempio a lui dedicato e su cui fossero raccolti tutti i malati. Così fu fatto e lì vennero convogliati tutti gli appestati di Roma per essere assistiti e curati. In breve la peste miracolosamente scomparve (in realtà per l'efficace pratica

dell'isolamento e della disinfezione). Ecco perché si ritiene che da quel momento abbia inizio sull'Isola Tiberina la grande Medicina greco-romana.

Anche Ovidio (43 a.C. – 17 d.C.), nelle sue *Metamorfosi* (15, 739-741), parla di *“un fiume che si scinde in due parti avvolgendo un lembo di terra che prende il nome di isola, e si protende ai due lati di essa con due rami di uguale lunghezza. Lì si stanziava il serpente, figlio di Febo, riprende il suo aspetto di Dio e con la sua venuta apportatrice di salute pone fine ai lutti della città”*.

Queste testimonianze storico-letterarie suffragano anche la sacralità dell'arte medica in effetti voluta e protetta dal divino Asclepio in Grecia, che sarà poi Esculapio a Roma, Dio della Medicina perché figlio del Dio Apollo, fondatore dell'arte medica, e di Coronide. Il serpente, avvolto sulla verga, diventerà poi il *“Caduceo”*, bastone alato con due serpenti simmetricamente attorcigliati sotto due ali aperte, sempre considerato simbolo di prosperità e pace, ma soprattutto oggi emblema mondiale dell'Ordine dei Medici e Farmacisti.

L'imponente Tempio di Esculapio viene edificato nel 289 a.C. sulla parte posteriore dell'isola ed è circondato da un ampio porticato, il cosiddetto *“recinto sacro”*, indispensabile per accogliere e far soggiornare fedeli che lì si recano in pellegrinaggio e malati che si ricoverano.

Il tempio diventa sempre più sede di accoglienza e cure, un vero e proprio ospizio aperto a pellegrini, poveri, malati abbandonati e schiavi vecchi, inabili e quindi *“scartati”*, come è solito dire oggi Papa Francesco.

Nel tempio vengono impiegati primordiali rimedi a base di erbe e piante, ma anche più evolute pratiche medico-chirurgiche per le quali è indispensabile la *“sorgente sacra”* e il pozzo per cure idropiniche e immersioni terapeutiche. Viene effettuata in particolare l'*“incubatio”* (dal latino incubare = dormire), una pratica

magica e religiosa che prevede cure attraverso il sonno. Questa importante ed evoluta terapia, già presente nella civiltà sumera e poi nell'antica Grecia a Epidauro, consiste nel dormire in un'area sacra per sperimentare in sogno rivelazioni sul futuro (oniromanzia) oppure ricevere cure, suggerimenti e benedizioni di vario tipo.

Molto usate e varie le terapie, specie quelle topiche, a base di vino, olio, lana, miele, sterco d'asino, farina d'orzo, cavolo, decotto di melagrana e il diffusissimo *“garum”* (salsa di pesce), alimento che resterà il principe della culinaria romana nei secoli successivi. Vengono anche già eseguiti interventi chirurgici e applicati sorprendenti strumenti protesici: bastoni, stampelle e fissaggi per le fratture e i danni osteo-muscolari, il parto cesareo per salvare il bambino, i bagni bollenti e traumi per aborti, budelli animali per preservativi maschili e gomitoli di lana imbevuti di grasso per le esigenze femminili.

Si deve considerare che la Medicina romana evolve nel tempo: dapprima è *«empirica»* con superstizioni e stregonerie e poi *«ieratica»*, perciò religiosa; dopo il terzo secolo diventa *«professionale»* con importanti apporti dal mondo greco orientale e solo in età Imperiale diventa *«scientifica»*. Di questa evoluzione e qualificazione ne sono autorevoli esempi Giulio Cesare, che nel 46 a.C., nonostante l'avversione di Catone il Censore, concede la cittadinanza romana ai medici stranieri, istituisce i *Valetudinaria*, ospedali dedicati ai soldati feriti nelle battaglie, e crea la figura del *Vulnerarius*, medico che cura traumi e ferite e quindi la pelle, e perciò considerato un vero e proprio antesignano del Dermatologo. Il sommo Augusto, riconoscendo la necessità di un buon livello culturale dei Sanitari, nel 14 d.C. istituisce le prime Scuole Mediche, regola sesso e prostituzione a difesa della salute e del decoro, compiendo un primo passo verso la Venereologia. Ma, ancor più interessante e significativa, è l'istituzione

del *“medico archiatra”* che cura gratuitamente gli indigenti e che quindi rappresenta già una prima forma di medicina assistenziale alquanto innovativa e sorprendente per l'epoca. A questo proposito, come indice di sensibilità umanitaria, l'Imperatore Claudio (10 a.C.-54 d.C.), secondo quanto riferito da Svetonio, stabilisce che gli schiavi una volta guariti diventano liberi (i cosiddetti *“liberti”*).

Si giunge così all'Alto Medioevo, quando con l'arrivo della nuova fede tra VI e XII secolo sorge la Medicina monasteriale, nella quale si curano i malati con piante ed erbe, pur riponendo sempre le massime speranze nel potere divino. A fianco dei dignitari del monastero, che studiano e prescrivono i farmaci e che sono spesso anche amanuensi, ci sono i magazzinieri-farmacisti, chiamati *“speciali”*. In pratica questi monaci-medici speciali sono quindi preparatori e dispensatori dei farmaci. Sarà poi il grande Imperatore Federico II di Svevia (1194-1250), lo *“stupor mundi”*, a separare definitivamente nel Basso Medioevo la figura dello speciale da quella del medico.

Sull'Isola Tiberina nel 998 d.C. sorge la Chiesa di San Bartolomeo, monaco benedettino detto *“Santo guaritore”*. Ciò avviene perché l'imperatore Ottone III di Sassonia decide di edificare la Chiesa di San Bartolomeo proprio sui resti del tempio di Esculapio. Accanto vi sorge il monastero delle Suore Benedettine, dette *“Santuccine”* perché fondate da Santuccia da Gubbio e particolarmente votate all'assistenza degli ultimi.

Nel IX secolo sorge la chiesa di San Giovanni Calibita, edificata sui resti del tempio di Giove Licaonio, *“Jupiter Iurarius”* ovvero garante dei giuramenti.

Ma sembra addirittura che la sua costruzione possa essere molto precedente in quanto sarebbe stata arsa dai soldati di Genserico e poi riedificata nel 464 da Pietro vescovo di Porto. Comunque il più antico e

certo riferimento alla costruzione della chiesa si trova in una Bolla di Papa Benedetto VIII del 1018.

Nel 1584 viene edificato l'ospedale di San Giovanni Calibita, poi detto *“dei Fatebenefratelli”* perché Gregorio XIII concede la chiesa ad una Confraternita di soccorso che opera appunto secondo la regola di San Giovanni di Dio. Questi religiosi annettono il preesistente monastero benedettino di San Bartolomeo destinandone alcuni locali alla cura dei malati. Nasce così un vero e proprio ospedale ed uno dei suoi maggiori esponenti, Fra' Pietro Soriano, con spirito fortemente innovativo stabilisce che ogni paziente debba avere un letto singolo ed essere ricoverato in reparti specialistici.

Così gli ospedali, da ricoveri, diventano *“fabbriche della salute”* con dotazioni di medici, chirurghi e infermieri.

Nel 1600 sorge l'Ospedale Israelitico per offrire un'idonea assistenza sanitaria agli ebrei che sono appunto reclusi nel confinante Ghetto e comunque con accesso libero a tutti i malati di qualsiasi fede e provenienza.

Nel 1656 per la comparsa di una grave e diffusa epidemia di peste e quindi una conseguente grande richiesta di assistenza, cure e ricoveri, viene costruito il cosiddetto Lazzaretto Brutto a supporto dell'ormai saturo Ospedale San Giacomo degli Incurabili operante già dal 1339.

Arriviamo così nell'Era Contemporanea dove, specie nel XIX sec., continua la vocazione sanitaria dell'isola che si rivela particolarmente utile nelle epidemie di colera (1832), nella cura e assistenza dei feriti della Guerra della Repubblica romana (1849), poi di quelli di Porta Pia (1870) e delle popolazioni coinvolte nelle due Guerre Mondiali (1915-1918 e 1939-1945).

A questo proposito ci interessa particolarmente riferire che l'isola, con la sua relativa struttura sanitaria, ha avuto un ruolo fondamentale nel salvataggio e nella cura

degli ebrei perseguitati e ricercati secondo le Leggi Razziali del 1938 per essere poi avviati ai campi di concentramento e di sterminio. Al fine di evitarne la cattura, vengono ospitati e nascosti in luoghi sicuri: nell'Ospedale Fatebenefratelli viene allestito un reparto riservato a malati definiti "contagiosissimi" e "pericolosissimi". Questi malati perciò vengono etichettati come affetti dal terribile "Morbo di K", termine convenzionale ideato sarcasticamente dal Dott. Sacerdoti per scherno nei confronti dei militari tedeschi Kappler e Kesslering, veri responsabili della caccia e distruzione degli ebrei. Di questo reparto speciale, collocato nella Sala Assunta del Fatebenefratelli, sono responsabili il Primario Giovanni Borromeo e il Dott. Ossicini, che hanno talmente rischiato la loro vita e quella dei familiari da essere poi riconosciuti *"Giusti fra le nazioni"*, come tributo al loro eroico comportamento.

Successivamente la Fondazione Internazionale Raoul Wallenberg, Comunità ebraica della Shoah, definisce significativamente l'ospedale *"Casa di vita"*, nell'osservanza del proverbio talmudico *"chi salva una vita è come se avesse salvato il mondo intero"*.

Oggi l'Ospedale Fatebenefratelli è un'imponente struttura sanitaria multidisciplinare molto attiva e complessa e, per quanto ci riguarda, ospita anche un efficiente Servizio Dermatologico

ambulatoriale, attivo da circa mezzo secolo, suggerito e supportato a suo tempo dal Prof. Umberto Granelli, famoso Direttore Primario del vicino Ospedale San Gallicano che, allorquando raggiunse l'età della pensione, terminò la sua carriera nell'Ambulatorio Dermatologico dell'Isola Tiberina.

A riprova dell'efficienza e validità della struttura nosocomiale, nel Giugno 2022 è stata decisa l'annessione del glorioso Ospedale Fatebenefratelli al grande Policlinico Gemelli - Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

In conclusione, alla luce di questo sia pur sommario excursus storico, si può affermare che è confermata la perenne vocazione dell'Isola Tiberina alla cura del corpo e dell'anima nei più diversi credi religiosi. E quindi appare pienamente giustificato l'appellativo di "sacra" o "santa", suggerito e confermato da molti studiosi, specie cultori e comunicatori della storia della Medicina-Dermatologia.

Prof. Luigi Valenzano, già Primario Dermatologo Istituto Dermatologico San Gallicano, Roma

Per la corrispondenza:
valenzanodermatologia@gmail.com

Terapia molecolare del cancro

M. Lopez

“Così come l’attuale conoscenza e pratica della Medicina si basano sulla conoscenza sofisticata dell’anatomia, della fisiologia e della biochimica umane, allo stesso modo occuparsi delle malattie in futuro richiederà una comprensione dettagliata dell’anatomia, fisiologia e biochimica del genoma umano”.

*Paul Berg,
biochimico e Premio Nobel per la Chimica*

Per terapia molecolare del cancro, generalmente s’intende un tipo di trattamento che usa farmaci diretti contro bersagli molecolari specifici necessari alla cellula neoplastica per sopravvivere, proliferare e diffondersi. Può essere indicata anche con altri nomi, come terapia a bersaglio molecolare, terapia con farmaci a bersaglio molecolare, terapia personalizzata e terapia individualizzata.

Quando si parla di terapia dei tumori, oggi spesso si fa riferimento a essa, la cui nascita ufficiale può essere fatta risalire al 10 maggio 2001, giorno in cui la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l’imatinib (Glivec) nella leucemia mieloide cronica (LMC) come inibitore della proteina di fusione Bcr-Abl, prodotta dal gene di fusione bcr-abl situato sul cromosoma 22 (cromosoma Philadelphia), derivato dalla traslocazione t(9;22).

Tuttavia, sia la definizione che la data di nascita sono alquanto imprecise per una serie di motivi. Innanzi tutto, ogni farmaco - per espletare la propria azione - deve avere un bersaglio con cui interagire, generalmente costituito da molecole. Lo aveva già affermato Paul Ehrlich circa 150 anni fa con la

famosa affermazione: *corpora non agunt nisi fixata*. L’ipotesi era che il farmaco agisse legandosi a costituenti cellulari, che aveva denominato recettori, dando a essi un significato diverso da quello attuale.

In Oncologia, lo sviluppo di agenti ormonali ha avuto l’obiettivo di interagire con molecole, quali appunto i recettori ormonali - quello per gli estrogeni è stato proposto da Jensen nel 1962 e identificato da Gorski nel 1966 - presenti nelle cellule tumorali e ritenute importanti per il mantenimento dell’attività proliferativa. L’ormonoterapia potrebbe quindi essere considerata, per la sua specificità, la prima forma di terapia molecolare.

Anche i farmaci citotossici tradizionali agiscono su determinati bersagli molecolari (per es. DNA, tubulina, topoisomerasi) che, in genere, sono correlati a processi vitali generali della cellula.

In alcuni casi, è stato individuato prima il farmaco: l’azione dell’aspirina è nota da molto tempo, ma solo recentemente è stato scoperto che il suo bersaglio è l’interazione specifica con gli enzimi denominati ciclossigenasi (COX-1 e COX-2) con conseguente inibizione della produzione di prostaglandine.

In altri casi, è avvenuto il contrario: per es. il recettore HER2 nel cancro della mammella è stato scoperto prima dell’anticorpo monoclonale anti-HER2, trastuzumab (Herceptin). Esso è stato approvato dall’FDA il 25 settembre 1988 e

potrebbe essere considerato il primo farmaco a bersaglio molecolare.

A richiamare l'attenzione sulla terapia molecolare del cancro è stato però lo sviluppo dell'imatinib, che non sarebbe stato possibile senza la convergenza dei risultati di più linee di ricerca, che vanno dalla citogenetica all'oncogenesi virale e dalla biochimica alla biologia molecolare e cellulare.

Nel 1956, Peter Nowell - del Pathology Department of the University of Pennsylvania School of Medicine - interessato alle neoplasie del sistema emopoietico, cominciò a studiare le cellule leucemiche umane, applicando le tecniche allora più avanzate per visualizzare i cromosomi, come l'impiego di soluzioni ipotoniche e di colchicina. Non era però un esperto in citogenetica e accolse, quindi, con piacere David Hungerford, studente laureato del Fox Chase Cancer Center di Philadelphia, particolarmente interessato allo studio dei cromosomi. Nel 1960 Hungerford notò - in due pazienti affetti da LMC - che il cromosoma 22 era più piccolo del normale, poiché mancava una parte a una estremità¹.

La scoperta di questo cromosoma - in seguito chiamato "cromosoma Philadelphia" (Ph) - ha rappresentato una pietra miliare in oncologia, poiché per la prima volta veniva identificato un marcatore citogenetico di una neoplasia umana, anche se in quel tempo le tecniche disponibili non consentivano di studiare le caratteristiche di singoli cromosomi e, quindi, di interpretare il significato di quella che appariva una mera delezione (Fig. 1).

Solo dopo 13 anni, nel 1973 - con lo sviluppo della tecnica del bandeggio - la genetista Janet Rowley della University of Chicago notò che nei pazienti con LMC, oltre a essere presente materiale genetico in difetto a carico del piccolo cromosoma 22, si riscontrava materiale in eccesso sul più grande cromosoma 9. Mettendo vicini i due cromosomi, si poteva constatare che il materiale perduto dal cromosoma 22 si

trovava sul cromosoma 9 e che una parte perduta del cromosoma 9 si trovava sul cromosoma 22. Pertanto, il cromosoma Ph era il risultato non di una delezione, ma di una traslocazione reciproca tra i bracci lunghi dei due cromosomi, indicata come t (9;22).

L'interpretazione del significato clinico della traslocazione t (9;22) fu possibile solo diversi anni dopo grazie alle informazioni provenienti da un'altra linea di ricerca, correlata alla oncogenesi virale. Nel 1970, Herbert Abelson e Louise Rabstein avevano isolato un virus a RNA che determinava l'insorgenza di un linfoma nel topo². Similmente al virus del sarcoma di Rous (RSV), questo virus - denominato *Abelson murine leukemia virus* (A-MuLV) - aveva incorporato nel proprio genoma un gene della cellula parassitata, chiamato c-abl, andato successivamente incontro a una mutazione, il cui risultato era la produzione dell'oncoproteina v-Abl. Il clonaggio e il sequenziamento del gene virale mutato (v-abl) avevano consentito di prevedere la sequenza degli aminoacidi della proteina Abl, dimostratasi molto simile a quella della proteina Src, prodotta dal virus del sarcoma di Rous. Era una proteina oncogenica con attività tirosinchinasica, capace di trasformare sperimentalmente fibroblasti e cellule linfatiche.

Quando, negli anni 1980, furono identificati i due geni contigui al punto di rottura dei cromosomi 9 e 22, si scoprì che si trattava del gene abl (di norma riscontrabile sul cromosoma 9) e del gene bcr (situato sul cromosoma 22) così chiamato poiché nel 1984 fu dimostrato che l'esatta sede del punto di rottura (genomic breakpoint) si trovava in una regione genomica relativamente piccola detta *breakpoint cluster region* (bcr). La conseguenza dello scambio di materiale genetico tra i due cromosomi era la formazione di due geni di fusione (chimerici): bcr-abl sul cromosoma 22 (cromosoma Philadelphia) e abl-bcr sul cromosoma 9 (Fig. 2).



Fig. 1. Preparazione cromosomica di cellule di LMC nella metafase della mitosi colorate col metodo Giemsa. Il cromosoma Philadelphia (il piccolo cromosoma 22 indicato dalla freccia a destra) è il risultato della traslocazione reciproca tra i cromosomi 9 e 22. La porzione del cromosoma 22 traslocata sul cromosoma 9 è indicata dalla freccia a sinistra.

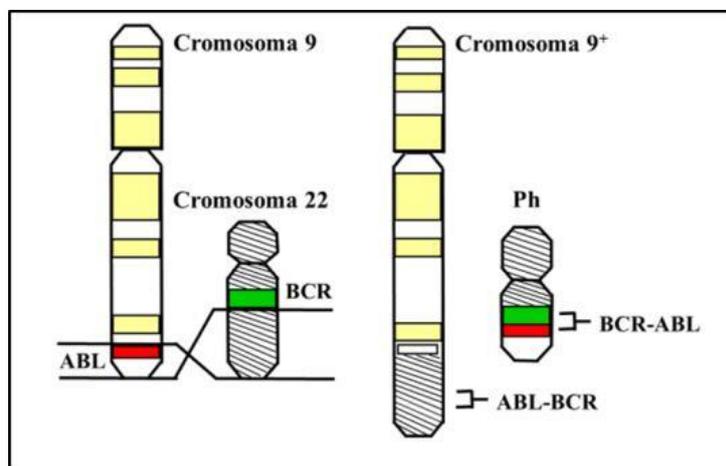


Fig. 2. Rappresentazione schematica della formazione del cromosoma Philadelphia. I geni ABL e BCR si trovano rispettivamente sui bracci lunghi dei cromosomi 9 e 22. Dalla traslocazione reciproca derivano due geni di fusione: ABL-BCR sul cromosoma 9 e BCR-ABL sul cromosoma 22 (cromosoma Philadelphia).

Nel 1990, fu dimostrato che questo gene produceva una proteina anomala con attività tirosinchinasica permanente (costitutiva), in grado di indurre nel topo una malattia che somiglia alla LMC, e ipotizzato che avesse un ruolo importante nella patogenesi di questa neoplasia.

Questo però non fornì alcuna informazione sul suo preciso meccanismo d'azione. Nella popolazione normale i geni bcr e abl sono espressi in tutte le cellule. La funzione di bcr non è ben conosciuta, mentre abl codifica una proteina implicata nella crescita e nella proliferazione cellulare, che ha la funzione primaria di fosforilare i residui

tirosinici di altre proteine nel processo di trasduzione dei segnali all'interno della cellula. La proteina di fusione Bcr-Abl possedeva un dominio tirosinchinasico capace di attivare la leucemogenesi nel topo, essenzialmente attraverso l'attivazione costitutiva della proteina Ras, col risultato di stimolare la proliferazione dei progenitori cellulari delle cellule mieloidi³.

Pertanto, ci sono voluti 30 anni per chiarire la funzione del cromosoma Ph, pervenendo alla conclusione che il punto cruciale risiedeva nell'attività tirosinchinasica costitutiva.

Il problema, pertanto, verteva fondamentalmente sulla possibilità di realizzare

un'inibizione specifica di tali enzimi. Erano in molti a essere scettici. Nel genoma umano esistono almeno 518 geni che codificano proteinchinasi, di cui 90 codificano tirosinchinasi (TK). Tutte le proteinchinasi usano ATP (adenosintrifosfato) come donatore di gruppi fosfato per fosforilare (attivare) le proteine bersaglio e il sito di legame dell'enzima per l'ATP (c. d. tasca catalitica) risulta altamente conservato nel corso dell'evoluzione, nel senso che è strutturalmente molto simile in tutti questi enzimi. Pertanto, probabilmente questo sito non avrebbe potuto rappresentare un buon bersaglio per la scoperta di nuovi farmaci, a causa dell'impossibilità di generare inibitori capaci di legarsi specificamente a esso in chinasi coinvolte nella genesi dei tumori, risparmiando le altre. La contemporanea inibizione di numerose tirosinchinasi avrebbe comportato gravi effetti collaterali, incompatibili con la vita, considerate le loro molteplici e importanti funzioni. Inoltre, soltanto pochi ricercatori s'interessavano di chinasi e, in genere, si pensava che i farmaci potessero risultare attivi se rivolti verso un bersaglio extracellulare facilmente raggiungibile. Sarebbe invece stato pressoché impossibile raggiungere le chinasi per la loro localizzazione intracellulare, essendo molto difficile attraversare la membrana cellulare.

C'erano stati tentativi iniziali di sviluppare inibitori sintetici delle TK (tirfostine), ma erano stati abbandonati. Per fortuna, esistono persone che si propongono di sfidare l'impossibile, perché memori del fatto che tutto è impossibile finché non viene fatto.

Le cose cambiarono per iniziativa di Alex Matter. A Basilea, c'era la sede centrale della Ciba-Geigy che, nel 1983, decise di istituire una nuova unità per la ricerca sul cancro, chiamando Alex Matter a dirigerla. Per Matter questa era una grande opportunità, poiché poteva finalmente dedicarsi allo studio di ciò che più lo appassionava: le chinasi. Stabilito il programma generale di ricerca, nel 1985 Matter cominciò a organizzare un

gruppo di lavoro per ricerche chimiche, biologiche e molecolari.

Gli studi iniziali non prevedevano la ricerca d'inibitori di Bcr-Abl. Si pensava, infatti, che questa proteina non fosse un bersaglio idoneo poiché - quand'anche si fosse trovato un farmaco in grado di inibirla - l'utilizzazione del prodotto sarebbe stata limitata a un numero di pazienti relativamente piccolo, considerata la bassa incidenza della LMC.

A suggerire di rivolgere l'attenzione proprio a questa malattia fu, nel 1988, Brian Druker, oncologo medico impegnato nello studio delle alterazioni molecolari implicate nel processo di trasformazione neoplastica. I motivi della scelta apparivano semplici e convincenti. Innanzi tutto, della LMC si conosceva la causa e, quindi, si aveva un bersaglio preciso da colpire: poteva pertanto ben essere la prima malattia in cui gli inibitori delle tirosinchinasi avrebbero dimostrato di essere efficaci. Inoltre, la dimostrazione dell'attività clinica di un inibitore delle tirosinchinasi avrebbe costituito un evento di straordinaria importanza a livello concettuale - una "prova di concetto" - perché significava validare l'approccio molecolare nella ricerca sul cancro.

I primi composti inibivano, oltre a Bcr-Abl, anche altre chinasi per cui sarebbero stati molto tossici nell'uomo. La scelta delle strutture chimiche da esaminare appariva piuttosto difficile, fino a che l'attenzione non fu attratta da una classe di agenti - chiamati fenilaminopirimidine - che erano simili strutturalmente ad alcuni composti disponibili commercialmente e che, pertanto, possedevano i requisiti per essere denominati farmaci. Furono sintetizzate numerose sostanze con attività sempre più selettiva, tra cui all'inizio del 1993 fu selezionato un agente che riduceva significativamente la fosforilazione della proteina Bcr-Abl (STI 571, *Signal Transduction Inhibitor* 571) e nell'agosto dello stesso anno si giunse alla conclusione che esso aveva tutti i requisiti sperimentali per essere sviluppato ulteriormente⁴.

I test preclinici furono completati da Druker nel dicembre 1993 e si rivelarono di grande interesse. STI 571 era in grado di esercitare un'azione molto selettiva, uccidendo le cellule leucemiche che esprimevano Bcr-Abl e risparmiando quelle normali. Inoltre, in test di formazione di colonie con sangue periferico o midollare di pazienti con LMC, era stata ottenuta una riduzione del 92-98% della formazione di colonie bcr-abl, senza inibizione della formazione di colonie normali. Per quanto straordinari fossero, non furono ritenuti sufficientemente interessanti, per cui Druker riuscì a pubblicare i risultati dei suoi studi solo nel 1966⁵, anno in cui avvenne anche la fusione della Sandoz e della Ciba-Geigy (denominata Novartis).

Passarono altri anni per il completamento degli studi preclinici nell'animale da esperimento. Il primo caso negli studi di fase I in pazienti con LMC refrattari all'interferone α (IFN α) fu arruolato il 22 giugno 1998. Nel mese di aprile 1999 furono noti i risultati relativi ai primi 31 pazienti trattati: tutti avevano avuto una risposta ematologica completa (normalizzazione del numero di globuli bianchi) e 1/3 di essi addirittura una risposta citogenetica completa (scomparsa del cromosoma Ph)!

Era un evento senza precedenti in Oncologia, straordinariamente importante anche perché la notevole efficacia era stata ottenuta al costo di una quasi trascurabile tossicità.

Avuta la certezza che il nuovo farmaco sarebbe stato un successo, il problema più immediato fu programmare e organizzare la produzione di un grande quantitativo del prodotto, in previsione di un'enorme richiesta da parte dei pazienti di essere trattati con STI 571. Durante gli studi di fase I, in genere viene prodotto il quantitativo di farmaco necessario per una trentina di pazienti, ma in questo caso - considerata l'attività del composto - si poteva ipotizzare che esso sarebbe stato richiesto da almeno 20.000 persone. Era

quindi necessario cominciare a produrne tonnellate senza aspettare, come in genere avviene, l'approvazione dell'FDA per dare il via all'operazione.

La produzione del farmaco fu spostata da Basilea a Ringaskiddy, nell'Irlanda del Sud, una sede precedentemente usata solo per produrre farmaci già approvati. Alla Novartis fu messo a punto un programma per produrre il farmaco nelle seguenti quantità: entro settembre 1999: 50 kg necessari per gli studi di fase I e II; gennaio 2000: 500 kg; maggio 2000: 600 kg; agosto 2000: 1400 kg (di fatto poi prodotti 1536 kg); 2001: 23 tonnellate. Si trattava di milioni di capsule, per le quali si doveva lavorare ininterrottamente giorno e notte⁶.

Nel dicembre 1999 i risultati ottenuti nello studio di fase I in un maggior numero di pazienti - quasi tutti in risposta ematologica completa - furono per la prima volta presentati da Druker al congresso dell'American Society of Hematology (ASH) a New Orleans, riscuotendo finalmente grande successo anche nei media. La Novartis, prima dell'ASH Conference riceveva 15 telefonate al mese riguardanti STI 571. Dopo, le telefonate furono 2000 al giorno per un mese e in seguito 600 al giorno. Nel corso dei successivi due anni, il call center della Novartis dovette aumentare il numero degli impiegati da 3 ad 80!

Gli studi di fase I iniziarono nel 1999. Nei pazienti con malattia in fase cronica, resistenti a IFN α , le risposte complete ematologiche furono del 95% e quelle citogenetiche maggiori (riduzione a < 35 della percentuale di metafasi Ph-1 positive) del 60%. Dopo un follow-up di 29 mesi, solo il 13% dei pazienti era ricaduto. Nei pazienti in fase accelerata o in crisi blastica, si era scettici sulla possibilità di un buon risultato, essendo presenti alterazioni genomiche multiple. Invece, pure in questi casi le percentuali di risposta erano state elevate, anche se le ricadute risultarono più frequenti e la maggior parte di quelli in crisi blastica era in ricaduta già entro il primo anno.

Considerata la grande richiesta di malati desiderosi di entrare a far parte degli studi, nel giugno 2000 la Novartis lanciò un programma di accesso allargato (Expanded Access Program, EAP) basato su un meccanismo flessibile che consentiva di arruolare un numero maggiore di pazienti rispetto a quelli generalmente necessari negli studi di fase II. Complessivamente, in questo programma ne sono entrati circa 7000, estendendo l'arruolamento da 6 a 32 Nazioni.

Dopo il completamento di tre studi di fase II fu attivato uno studio di fase III in pazienti con diagnosi iniziale di LMC, con l'obiettivo di mettere a confronto imatinib con la terapia standard costituita da IFN α e citarabina (Ara-C). Allo studio - iniziato nel giugno 2000 e chiuso nel gennaio 2001 - hanno partecipato 117 centri di 16 Nazioni, arruolando 1106 pazienti in soli 7 mesi. La superiorità d'imatinib si dimostrò schiacciante⁷. I risultati a distanza dello studio hanno successivamente messo in evidenza una risposta citogenetica completa nell'87% dei casi, con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dell'83%.

Nonostante la straordinarietà di questi risultati, era stato osservato che alcuni malati non rispondevano al farmaco fin dall'inizio (resistenza primaria), mentre altri divenivano resistenti nel corso del tempo (resistenza secondaria).

In assenza di informazioni di natura strutturale, risultava difficile spiegare l'eccezionale selettività d'azione dell'imatinib, né si potevano comprendere le alterazioni molecolari che stavano alla base della resistenza al farmaco. Un notevole contributo al riguardo fu apportato da studi di cristallografia. Si poté constatare, infatti, che gli inibitori selettivi delle tirosinchinasi prendono contatto con specifici aminoacidi in corrispondenza del sito di legame (tasca chinastica) per l'ATP, bloccando in tal modo l'attività della chinasi (Fig. 3).

Alcune mutazioni inducono resistenza all'imatinib per un impedimento sterico: il nuovo aminoacido, che ha sostituito quello normale, apporta una massa aggiuntiva e, occupando più spazio nella tasca chinastica, impedisce all'imatinib di stabilire un legame con essa (Fig. 4).

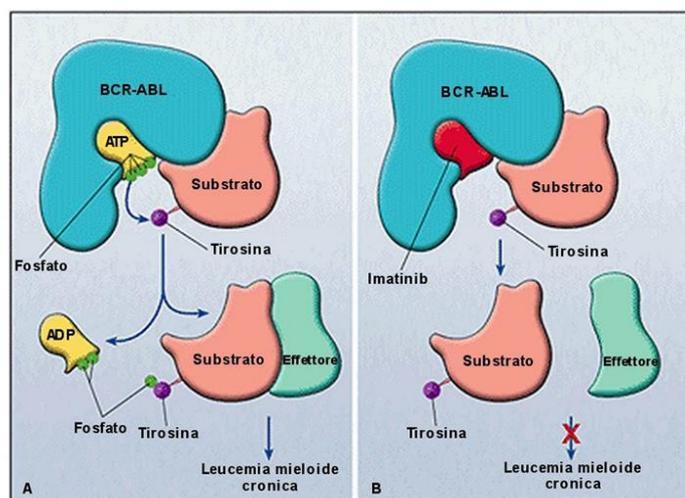


Fig. 3. Meccanismo di azione dell'imatinib. A. La proteina di fusione BCR-ABL, attivata costitutivamente, funziona trasferendo un gruppo fosfato dall'adenosintrifosfato (ATP) a residui tirosinici di vari substrati, determinando un eccesso di proliferazione delle cellule mieloidi caratteristiche della leucemia mieloide cronica. B. Imatinib è in grado di occupare competitivamente la tasca, normalmente occupata dall'ATP nel dominio con attività tirosinchinasi di BCR-ABL, inibendo così la fosforilazione dei substrati.

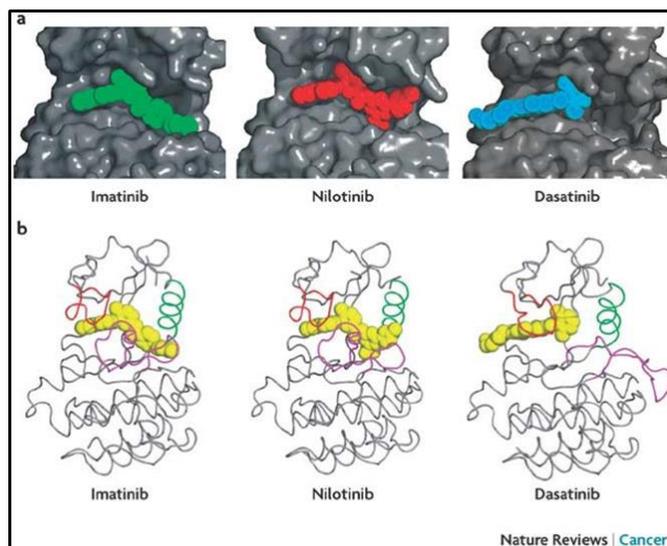


Fig. 4. Struttura di Abl legata a imatinib, nilotinib e dasatinib. a. Rappresentazione della superficie della struttura cristallina di Abl legata a imatinib, nilotinib e dasatinib. **b.** Confronto tra i diversi modi di legame di tre inibitori di Abl. Imatinib e nilotinib bloccano la chinasi nella conformazione inattiva, mentre dasatinib blocca Abl legandosi a essa nella conformazione attiva. Si può osservare che, nella conformazione inattiva (sinistra e centro), l'ansa P (l'ansa che lega il fosfato dell'ATP, rossa) è piegata sull'inibitore e l'ansa di attivazione (magenta) è 'chiusa'. Invece, nella conformazione attiva (destra), l'ansa P è in posizione estesa e quella di attivazione è 'aperta'. Quella verde è l'elica C. In molte chinasi, essa può ruotare e cambiare posizione, modificando in tal modo l'orientamento di residui catalitici chiave. (Da: Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, et al. Second generation inhibitors of Bcr-Abl for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 345-56.)

Nella maggior parte dei casi, però, il meccanismo della resistenza è un altro. Similmente a tutte le altre chinasi, a livello molecolare la tirosinchinasi Bcr-Abl funziona modificando la sua conformazione spaziale a seconda che sia accesa ('on') o spenta ('off') in rapporto alla posizione dell'ansa di attivazione che ha un ruolo di rilievo nella fosforilazione del substrato.

L'imatinib si lega a Bcr-Abl solo quando questa si trova in conformazione 'off' con l'ansa di attivazione chiusa. La stabilizzazione dell'enzima in una conformazione inattiva si traduce in un'efficace e selettiva terapia della malattia.

La comparsa di mutazioni puntiformi che conferiscono resistenza, altera la flessibilità di Bcr-Abl che non è più in grado di assumere una conformazione 'off' completa, necessaria per un legame ottimale dell'imatinib⁸. Pertanto, un approccio per superare questo tipo di resistenza era trovare farmaci capaci

di legarsi a Bcr-Abl nella conformazione 'on', ossia con l'ansa di attivazione in conformazione aperta. Si poteva però ipotizzare di ottenere lo stesso risultato anche con agenti che continuavano a legarsi alla conformazione inattiva di Bcr-Abl, ma possedevano siti d'interazione diversi da quelli dell'imatinib (Fig. 4).

Quest'ultimo approccio consentì di disegnare razionalmente una molecola - nilotinib (Tasigna) - più selettiva e potente dell'imatinib e attiva anche nei casi con resistenza a quest'ultimo. D'altra parte, un'altra piccola molecola - dasatinib (Sprycel) - che si lega alla conformazione attiva di Bcr-Abl, si dimostrò notevolmente attiva in pazienti con LMC pretrattati con imatinib.

Il successo dell'imatinib nella LMC, ha aperto una nuova era nella terapia del cancro, dando l'avvio alla ricerca in diverse neoplasie di altri bersagli molecolari da inibire con farmaci specifici. Come la maggior

parte degli inibitori tirosinchinasici, imatinib blocca l'attività di varie altre chinasi e – nel corso del tempo è – stato approvato in diverse condizioni morbose.

Nei GIST ha rappresentato una terapia che ha completamente cambiato – come nel caso della LMC – la storia naturale di una neoplasia prima costantemente letale in pochi mesi, quando in fase avanzata⁹.

Nel dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) – neoplasia con spiccata tendenza a recidivare dopo asportazione chirurgica – risposte oggettive possono osservarsi fin nel 90% dei casi¹⁰.

Il cromosoma Ph è anche presente in una piccola percentuale (2-5%) di bambini con leucemia linfoblastica acuta. In questi pazienti è attiva la proteina Bcr-Abl e si ottiene una risposta all'imatinib in circa il 30% dei casi.

La mastocitosi sistemica - prima trattata con antistaminici, cortisonici o chemioterapici - può trarre beneficio dall'imatinib.

La sindrome ipereosinofila (hypereosinophilic syndrome, HES) è caratterizzata da marcato aumento degli eosinofili nel sangue, seguito da disfunzioni dei diversi organi da essi infiltrati. Nel 2001 - poco dopo l'approvazione dell'imatinib nella LMC - fu pubblicato il primo caso di risposta rapida e completa in un paziente con HES trattato con tale agente a bersaglio molecolare¹¹. In quel tempo la patogenesi molecolare dell'HES era del tutto sconosciuta, per cui il trattamento non fu iniziato su base razionale, ma sull'ipotesi che avrebbe potuto funzionare in considerazione del fatto che la HES somiglia a malattie mieloproliferative come la LMC. L'efficacia terapeutica dell'imatinib indusse alcuni ricercatori a ritenere che poteva essere spiegata dall'inibizione di una tirosinchinasi e a ricercare, pertanto, mutazioni a carico delle tre chinasi inibite dall'imatinib: ABL, KIT e PDGFR. Presto si scoprì che il gene PDGFR α

presentava una delezione, che causava la sua fusione con un altro gene (FIP1L1), dando origine a una proteina di fusione (FIP1L1-PDGFR α) attiva costitutivamente, analoga a Bcr-Abl: un meccanismo non dissimile da quello in causa nel DFSP. Pertanto, la patogenesi molecolare dell'HES era stata chiarita partendo dal meccanismo d'azione del farmaco rivelatosi efficace nel trattarla.

D'altra parte si poté constatare che i recettori KIT e PDGFR erano anche espressi in numerose altre neoplasie nelle quali potevano essere attivati con meccanismi diversi, ma si trattava di attivazioni prive di significato patogenetico. Pertanto, l'inibizione dell'attività tirosinchinasica del recettore non appariva di utilità clinica. Si comprese in tal modo che, se era importante assicurarsi che il bersaglio fosse presente e attivo, lo era altrettanto valutare il ruolo che esso aveva nella genesi della malattia.

Ciò portò alla suddivisione delle mutazioni in due grandi gruppi. Mutazione driver (pilota) è la mutazione di un gene che conferisce alla cellula un vantaggio proliferativo selettivo, favorendo lo sviluppo e la progressione di un cancro. Mutazione *passenger* (passeggera) è quella che invece non fornisce un vantaggio proliferativo.

Nel caso della LMC l'individuazione del bersaglio era stata relativamente semplice poiché esiste un marcatore - il cromosoma Ph, che rende facile l'identificazione dei pazienti - e la proteina Bcr-Abl ha significato patogenetico. Lo stesso può dirsi per i GIST in cui l'attivazione costitutiva del recettore KIT sta alla base della genesi della neoplasia. Il caso, quindi, ha voluto che i primi due tumori trattati con successo con imatinib avessero alterazioni molecolari relativamente semplici, facilmente riconoscibili e patogeneticamente importanti, in quasi tutti i pazienti affetti da queste due malattie.

Pian piano, nel corso di un decennio, i principi derivati dalle prime osservazioni con l'uso dell'imatinib nella LMC - e in seguito

anche nei GIST - sono stati diffusamente applicati in tutti i tumori, col risultato che molte neoplasie oggi traggono beneficio da una terapia con inibitori delle chinasi. L'iter evolutivo è quasi sempre quello inizialmente tracciato dall'imatinib. I pazienti che con maggiore probabilità traggono giovamento dai farmaci a bersaglio molecolare sono quelli i cui tumori presentano singole alterazioni del gene o della via di trasduzione dei segnali con cui interagisce il farmaco.

Questo tipo di approccio è risultato di notevole utilità per molti pazienti, al punto che oggi quasi tutti i farmaci in via di sviluppo sono agenti a bersaglio molecolare. Tuttavia, la terapia molecolare del cancro presenta una serie di limiti.

Innanzitutto, il sequenziamento di nuova generazione ha evidenziato che solo pochi tumori (<10%) hanno un profilo genetico che può essere usato ai fini terapeutici. Anche se le risposte terapeutiche possono essere eclatanti e di lunga durata e la sopravvivenza dei pazienti notevolmente prolungata, questo tipo di approccio non riesce a guarire definitivamente la malattia. Se il trattamento è sospeso, la neoplasia riprende la sua evoluzione. I farmaci a bersaglio molecolare, pertanto, esercitano un'azione di tipo citostatico, tendendo - nella migliore delle ipotesi - a cronicizzare la malattia.

Così come esiste un'eterogeneità istologica, esiste un'eterogeneità genetica che conferisce alla neoplasia caratteristiche di rilievo non soltanto da un punto di vista evolutivo, ma anche terapeutico.

Col tempo, la selezione darwiniana fa in modo che nuove mutazioni prendano il sopravvento, causando l'insorgenza di farmacoresistenza e la necessità di ricorrere ad altri agenti (o combinazioni di farmaci) al fine di superarla. Inoltre, la frammentazione di tumori istologicamente simili in sottogruppi molecolari diversi, trasforma la malattia in una serie di disordini rari per

ognuno dei quali è necessario un farmaco specifico. Il risultato finale rappresenta la somma di numerosi benefici parziali dovuti al trattamento di singole entità molecolari con perdita del concetto unitario di malattia.

La teoria molecolare del cancro e le numerose ricerche cliniche e sperimentali da essa derivate hanno apportato indubbi successi terapeutici, ma hanno anche dimostrato che l'approccio alla terapia dei tumori permane notevolmente complesso. Saranno gli studi futuri a indicare la strategia più corretta per dare una soluzione definitiva al problema.

BIBLIOGRAFIA

1. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
2. Abelson HT, Rabstein LS. Lymphosarcoma: virus-induced thymic-independent disease in mice. *Cancer Res* 1970; 30: 2213-22.
3. Lugo TG, Pendergrast AM, Muller AJ, et al. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science* 1990; 247: 1079-82.
4. Corbin AS, Buchdunger E, Pascal F, et al. Analysis of the structural basis of specificity of inhibition of the Abl kinase by STI 571. *J Biol Chem* 2002; 277: 32214-9.
5. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
6. Vasella D. *Magic Cancer Bullet. How a Tiny Orange Pill May Rewrite Medical History.* New York: HarperCollins Publishers, 2003.
7. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994-1004.
8. Sawyers CL. Shifting paradigms: the seeds of oncogene addiction. *Nature Med* 2009; 15: 1158-61.
9. Lopez M, Cauchi C. Tumori stromali gastrointestinali. In: Lopez M, Gebbia N, Cascinu S, Marchetti P (eds). *Lopez Oncologia Medica Pratica.* Roma: Società Ed. Universo, 2010; 1843-75.

10. Fattoruso SIS, Visca P, Lopez M. Approccio molecolare nella terapia del dermatofibrosarcoma protuberans. Clin Ter 2008; 159: 361-7.
11. Schaller JL, Burkland GA. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilic syndrome to treatment with imatinib mesylate. Med Gen Med 2001; 3: 9.

Prof. Massimo Lopez, Direttore Emerito
Divisione Oncologia Medica, Istituto Regina
Elena, Roma

Per la corrispondenza:
massimo.lopez2010@gmail.com

La scoperta dei biomateriali per il benessere umano

R. Russo

Introduzione

Procedendo nell'età ho notato come siano aumentate, specie in questi ultimi anni, le terapie farmacologiche, le vaccinazioni, l'assunzione di numerosi integratori. Inoltre, se parlo con i miei amici e clienti, moltissimi sono stati operati di cataratta, di impianti odontoiatrici, protesi d'anca, di ginocchio, di stent coronarici, per cui mi sono reso conto che, anche grazie ai biomateriali, viviamo meglio e più a lungo. Le conquiste più importanti sono avvenute nella seconda metà del novecento con materiali innovativi biocompatibili, coadiuvati nelle loro applicazioni, dall'antibioticoterapia, dalla attuale analgesia e anestesia e da campi operatori sterili nei relativi interventi chirurgici. I protagonisti di queste scoperte non solo sono medici chirurghi, ma anche spesso chimici, fisici, biologi e ingegneri. Come in una precedente comunicazione mi interessai ai farmaci per caso e alla serendipità, la mia curiosità si è rivolta ora alla scoperta dei biomateriali che hanno migliorato la nostra esistenza.

Per definizione i biomateriali sono sostanze o combinazioni di sostanze, farmaci esclusi, usati per aiutare i nostri corpi sia per l'aumento dell'età, sia per ripararli negli incidenti, sia per modificarne le imperfezioni.

Prenderemo in considerazione le lenti intraoculari per la cataratta, gli impianti dentali, le protesi ossee, gli stent, l'acido ialuronico nelle sue molteplici applicazioni.

La leggenda dell'Oftalmologia

Come un infortunio, in un combattimento aereo, ha portato in seguito al trattamento della cataratta con lenti intraoculari (IOL). Nel 1940, durante la seconda guerra mondiale, un noto pilota della *Royal Air Force* (RAF) Gordon Neil Spencer "Mouse" Cleaver (1910-1994) asso del pilotaggio, membro dello squadrone n. 601, fu colpito a Winchester in combattimento. Il suo caccia *Hurricane* prese fuoco e frammenti di plastica del tettuccio in frantumi gli colpirono il viso e gli occhi; nonostante le ustioni e le ferite riuscì a paracadutarsi salvandosi la vita. Il pilota subì 18 interventi chirurgici per le ferite al volto e agli occhi. Per le lesioni oculari si affidò ad un noto oculista, Harold Ridley, che aveva in questo campo una notevole esperienza, avendo curato molti feriti della RAF. Nicholas Harold Ridley (1906-2001) iniziò la sua formazione medica al *St Hospital di Londra e al Moorfield Eye* di Londra specializzandosi in Oftalmologia. Ridley visitando Gordon Cleaver ferito al viso e occhi, diagnosticò la perdita della vista dell'occhio destro e si adoperò al recupero della vista dell'occhio sinistro. Contestualmente osservò con grande acume che, mentre le schegge di vetro procuravano negli occhi dei feriti infiammazioni e rigetto, le schegge di plastica (*perspex*) che avevano colpito Gordon Cleaver non avevano creato nessuna reazione. Questa acuta intuizione spinse Ridley a pensare di utilizzare una lente di plastica da sostituire a quella naturale rimossa durante l'intervento di cataratta (dal greco cascata di acqua, discesa di un velo dall'alto).

Il 29 nov. 1949 al *St Thomas Hospital* di Londra, segretamente, operò inserendo una lente intraoculare (IOL) di *perspex* nell'occhio di una infermiera di 45 anni Elisabeth Atwood. Questo intervento mostrò la professionalità e il coraggio di Ridley nel dissenso e nella riprovazione di tutto il mondo medico che definiva l'intervento "*l'immissione negli occhi di una bomba a orologeria*". Ma da questo momento sono iniziate le applicazioni chirurgiche delle lenti intraoculari non solo per incidenti traumatici ma principalmente per i pazienti affetti da cataratta. Queste lenti sono costituite dal polimetilmetacrilato (PMMA), materiale plastico formato da polimeri del metacrilato di metile, che presenta un ottimo grado di leggerezza e biocompatibilità con i tessuti umani, spingendo così la produzione di queste lenti intraoculari per l'intervento di cataratta. Il PMMA era stato sintetizzato alla fine del 1920 dall'azienda tedesca Rohm & Haas con il nome di *Plexigas*, brevettata poi nel 1933, mentre gli inglesi dell'*Imperial Chemical Industries* (ICI) lo depositarono nell'anno successivo con il marchio *Perspex* "dal latino perspicio "vedo attraverso".

La scoperta del *Plexiglass* è avvenuta per caso. Il chimico Otto Rohm aveva lasciato del metacrilato di metile (monomero del PMM) dentro una bottiglia di vetro vicino a una finestra del laboratorio. Dopo alcuni giorni la bottiglia esplose e si trovò un blocco di materiale trasparente tra i vetri rotti. Il sole aveva creato una reazione chimica trasformando il liquido in PMMA. Questa reazione permise a Rohm e i suoi chimici di sintetizzare tra due lastre di vetro un pannello plastico sottile cui dettero il nome di *Plexigass*. Solo nel 1981 questa lente intraoculare di plastica fu riconosciuta sicura ed efficace per l'uso dalla *Food and Drug Administration* americana. Milioni di persone tuttora, nel mondo, sono operate per cataratta, migliorando con gli anni la tecnica e l'analgesia di questo intervento. Lo stesso Gordon Cleaver subì questo intervento all'occhio sinistro nel 1987 dopo 47 anni

dall'infortunio che gli ripristinò la vista. Anche il suo oculista Ridley fu operato bilateralmente per cataratta nel 1990 nell'ospedale St Thomas di Londra dove 41 anni prima aveva eseguito segretamente il primo intervento di cataratta. Ridley durante la seconda guerra mondiale fu inviato in Africa dove individuò in Ghana l'oncocercosi cecità fluviale, infezione da filaria, malattia endemica che porta a cecità, che descrisse in una importante monografia "*Ocular Onchocerciasis*".

Inoltre descrisse una oftalmia da veleno di serpente e sperimentò che questo veleno se diluito poteva avere un effetto anestetico. Infine in Birmania descrisse e curò prigionieri di guerra con Ambliopia Nutrizionale provocata da carenza alimentare. I riconoscimenti e premi furono numerosi, ma tardivi, dopo circa trent'anni successivi all'impianto della prima lente intraoculare.

Implantologia dentale

Ingvar Branemark (1929-2014). Nel 1952 a Lund in Svezia un giovane ricercatore aveva posto nelle zampe di alcuni conigli un oculare, per microscopia in vivo, racchiuso in un involucro di titanio, allo scopo di valutare la microcircolazione ossea quando, dopo un trauma, l'osso cerca di guarire. Dopo nove mesi di studio cercò di togliere questo dispositivo ma non riuscì a staccarlo notando che l'osso era ricresciuto attorno al titanio, senza segni di infiammazione né reazione fibrosa. Il titanio si presentava biocompatibile con una osseo-integrazione all'osso dell'animale. Questa preziosa osservazione necessitava di una verifica, controllando se anche nell'uomo avveniva lo stesso processo.

Grazie alla comunicazione di queste ricerche divenne professore associato in Anatomia all'università di Goteborg. L'esperimento di compatibilità e integrazione con le ossa umane fu fatto, volontariamente, dai suoi assistenti e diede dei risultati che confermarono la biocompatibilità e l'integrazione dell'osso umano con il titanio. L'applicazione di questa scoperta sembrò

ottima per gli impianti dentali che, con viti metalliche, inserite nell'osso della mascella o mandibola, attraverso la gengiva, divengono delle radici artificiali per le protesi dentali fatte con materiale ceramico.

Nel 1965 Branemark, che aveva con zelo e passione proseguito lo studio per gli impianti dentali, incontrò la signora Gosta Larson nata con malformazione del palato e mascella cui mancavano molti denti che si fece operare con l'impianto di un set di protesi dentali fisse con radici artificiali in titanio. L'intervento riuscì perfettamente sia nell'immediato che per i 45 anni della sua vita successiva; per cui la paziente ritrovò il sorriso e la possibilità di alimentarsi con la masticazione. Questo intervento fu dal mondo medico e specialmente odontoiatrico aspramente criticato come avveniva per ogni innovazione. Ma in seguito nessuno avrebbe dovuto dormire con i denti in un bicchiere.

Branemark è considerato il padre della moderna implantologia dentale, che è una branca dell'odontoiatria che ha l'obiettivo di ripristinare i denti mancanti mediante l'inserimento di radici artificiali in titanio, procedura riabilitativa rivolta a chi ha perso i denti naturali.

Il titanio fu individuato nel 1791 dal reverendo William Gregor, mineralogista britannico, dalle rocce di ilmenite, successivamente fu isolato dal chimico tedesco Heinrich Klaproth, che lo battezzò col nome di titanio ricordando nella mitologia greca Titano, dodicesimo figlio di Gea e Urano.

Il titanio, a differenza degli altri metalli, oltre che dalla leggerezza è conosciuto per la sua resistenza alla corrosione, quasi pari al platino, in quanto reagisce con l'ossigeno formando in superficie un sottile strato protettivo di ossido di titanio TO_2 , è abbastanza duttile, si trova maggiormente in Australia, Canada, Ucraina e Norvegia. In Italia in Liguria, in provincia di Savona, nel parco naturale del Beigua si trova un grande

giacimento di titanio. Nel 1982 Branemark, alla *Toronto Osseointegration Conference*, presentò a tutto il mondo scientifico e accademico i risultati delle sue ricerche che grazie alla biocompatibilità e osseo-integrazione del titanio hanno aperto la strada sia alla moderna implantologia dentale che all'ortopedia moderna grazie alle protesi dell'anca e del ginocchio che ci permettono di camminare.

Lo studio dei vetri e la Medicina rigenerativa

Larry Hench. Nato in Ohio (1938-1915) ingegnere ceramico, presso la Ohio State University. Dopo 32 anni si era ritirato dall'Università della Florida come professore emerito per entrare a far parte dell'*Imperial College* di Londra come cattedra di materiali ceramici. Intorno alla metà del 1960 presso l'università della Florida studiava degli speciali vetri a base di fosforo e vanadio resistenti alle radiazioni ad alta energia per dispositivi a bordo dei satelliti. Successivamente si dedicò allo studio dei biomateriali grazie alla scoperta dei vetri bioattivi. Infatti, mentre si recava a New York per presentare le sue ricerche, casualmente, incontrò e parlò durante il viaggio con un colonnello reduce del Vietnam che gli chiese se esistesse un materiale resistente all'azione aggressiva del sistema biologico, in quanto i molti feriti nella guerra in Vietnam venivano amputati di braccia o gambe perché non c'era modo di trovare un materiale per riparare o ricostruire gli arti dilaniati dalle ferite. Hench, dopo questo dialogo, rimase impressionato al pensiero che per i feriti nelle guerre o negli incidenti per la mancanza di tessuto osseo non vi fosse nessuna soluzione terapeutica valida. Iniziò così a studiare la composizione delle ossa e rilevò che proprio la durezza e rigidità era data da un minerale a base di calcio e fosforo "l'idrossiapatite", presente anche nei denti, e quindi lo stesso osso era un materiale ceramico vivente. Pertanto formulò l'ipotesi che se un materiale impiantato potesse formare uno strato superficiale di idrossiapatite il corpo lo riconoscerebbe

come proprio e l'impianto si legherebbe all'osso senza essere rigettato come avviene per i metalli e le plastiche. Concentrò le sue ricerche per cercare di sintetizzare un materiale che, una volta impiantato, fosse accettato dall'organismo e si integrasse con l'osso in modo da sostituire porzioni ossee dovute a mutilazione o a traumi. Nel 1968 Hench e i suoi colleghi dell'Università della Florida presentarono per questa ricerca una richiesta di fondi all'*US Army Medical Command* che fu accettata. Il progetto parlava dello sviluppo di un materiale da usare come sostituto osseo capace di sviluppare in vivo uno strato superficiale di idrossiapatite. Nel 1969 Hench e i suoi collaboratori sintetizzarono un vetro bioattivo, il *Bioglass* 45S5 (fosfosilicato di calcio e sodio) che fu registrato dall'Università della Florida.

Per verificare le sue proprietà, minuscole parti di *bioglass* furono impiantate nel femore di un ratto; dopo sei settimane i campioni di questo vetro si erano ancorati saldamente all'osso senza forme infiammatorie. Si era trovato un materiale che presentava non solo una biocompatibilità ma una bioattività cioè la capacità di creare un legame chimico stabile coi tessuti viventi.

Molteplici sono le applicazioni del *Bioglass* 45S5 come innesti ossei, riparazioni di difetti paradontali, riparazioni craniali e maxillo-facciali. A metà degli anni '80 la FDA ha approvato l'uso di dispositivi di vetrobioattivo per ricostruire la catena degli ossicini dell'orecchio medio per ripristinare l'udito. Successivamente sono state approvate dall'FDA impianti di vetrobioattivo per sostituire denti, riparare sia i difetti ossei maxillofacciali che quelli delle malattie paradontali. Il *Bioglass* 45S5 può essere utile, ostruendo gli orifizi del tubulo dentinale, nel trattamento delle lesioni da ipersensibilità dentale oltre che offrire una protezione antibatterica con il biovetro S53P4. Innumerevoli riconoscimenti mondiali e premi sono stati dati a Larry Hench, autore di

più di 800 pubblicazioni di ricerca, appassionato docente per i suoi studenti: inoltre autore di una serie di libri per bambini, anche per la costruzione di *Boing Boing*, il gatto bionico per un bambino che era allergico al pelo dei gatti.

William Buehler e i materiali a memoria di forma

Metallurgista in forze presso il NOL di *White OAK* nel Maryland presso lo *U.S. Naval Ordnance Laboratory* cercava un materiale per la parte superiore dei missili balistici per armare i sottomarini nucleari. Nella sua ricerca trovò, con la fusione, una lega di 50% di Nichel con il 50% di Titanio che fu chiamato Nitinol derivante da Nichel e Titanio. Questo materiale mostrò una ottima resistenza a corrosione e buona duttilità, flessibilità e una straordinaria memoria di forma. Infatti un oggetto in Nitinol piegato riacquista se riscaldato sempre la sua forma originaria e lo fa in un intervallo di temperature molto ampio in funzione della sua composizione atomica. Grazie a queste caratteristiche il Nitinol è stato usato in diversi campi ma, considerando quello biomedico, principalmente in ortodonzia, che si occupa di individuare e correggere i difetti di allineamento e occlusioni dentali. Precedentemente si sono usati fili di acciaio inossidabili fissati a delle placchette incollate su ogni dente, sostituito poi da uno speciale filo in lega di nichel e titanio. Oggi si realizzano archi ortodontici termo-attivi che riportano i denti in posizione, esercitando forze dolci costanti e calibrate. Con questo materiale sono stati fatti strumenti chirurgici odontoiatrici come limette sottili e resistenti per la devitalizzazione dei denti. Per intercettare e bloccare coaguli il filtro cavale Simon in Nitinol. Molto usato è lo stent che è un piccolo tubicino a rete metallica che può essere introdotto in organi cavi cioè a lume. Gli stent coronarici sono usati soprattutto nell'angioplastica. Come curiosità la parola stent in inglese significa inamidato, rigido, ma sembra possa essere riferita al dentista

inglese Charles Stent (1807-1885) ideatore di stampi per impronte dentali.

Roy Plunkett

Nel 1938 Roy Plunkett nel tentativo di produrre un nuovo refrigerante, all'interno di una bombola contenente il politetrafluoroetilene (PTFE) trovò che si era formato, reagendo con il ferro della bombola, un nuovo materiale che presentava una elevata resistenza agli agenti chimici più aggressivi.

Nel 1941 la Kinetics Chemical brevettò questa sostanza con il nome di Teflon (PTFE) in seguito rilevata dalla ditta americana Du Pont. Il Teflon è costituito da polimeri con lunghe catene di atomi di carbonio dove sono attaccati atomi di fluoro. Questa nuova plastica presentava la completa inerzia alla gran parte dei composti chimici, ottima resistenza al fuoco e soprattutto è nota la sua proprietà antiaderente. Le applicazioni del PTFE sono numerose nell'industria, in architettura nelle coperture, nell'abbigliamento e uso in cucina con padelle e pentole antiaderenti.

John Charnley e la protesi d'anca

John Charnley (1911-1982) nato a *Bury* nel *Lancashire*, laureato in Medicina nel 1935, assunto nel *Manchester Royal Infirmary*, si era specializzato in Ortopedia interessato particolarmente al trattamento delle fratture ossee. Inoltre, si era occupato della patologia dell'anca che era spesso causata una artrosi legata all'invecchiamento, da fratture del collo femorale oltre che, nei tempi passati, da poliomielite o tubercolosi; tutte queste affezioni causavano intensi dolori e impedivano una normale deambulazione.

Charnley in una pubblicazione su *Lancet* nel 1961 aveva descritto la procedura chirurgica impiantando nei suoi pazienti protesi d'anca da lui stesso ideate. Purtroppo, questi impianti non solo duravano poco tempo, ma il teflon usato si usurava disseminando parti della sostanza che

formavano granulomi e forme infiammatorie con il ritorno del dolore all'anca anche a riposo. Preso da sconforto fu aiutato dal suo fedele collaboratore Harry Craven, tecnico di laboratorio, cui era stato dato e raccomandato un altro materiale plastico il polietilene ad alto peso molecolare (scoperto per caso dal chimico tedesco Hans von Pechmann) composto da lunghe catene di carbonio che erano attaccate non più da atomi di fluoro, come nel PTFE, ma di idrogeno usato per produrre ingranaggi delle macchine tessili. Craven suggerì a Charnley di sostituire il teflon in questi interventi chirurgici con il polietilene. A questo punto Charnley sperimentò su sé stesso la biocompatibilità del teflon e polietilene facendosi porre sotto la pelle della coscia due segmenti di queste plastiche rilevando che il teflon gli aveva procurato una forma infiammatoria e reattiva con scomparsa del materiale, al contrario del polietilene che rimase integro senza nessuna reazione avversa.

Per questo Charnley iniziò, attento alla sterilità del campo operatorio, a fare gli interventi di artroplastica a basso attrito con coppa di polietilene e stelo femorale in acciaio inox usando per ancorare la protesi all'interno del femore il cemento acrilico al posto delle viti o manovre di incastro. Anche se con il progredire degli anni i materiali e interventi si sono modernizzati e migliorati, Charnley è da reputare il padre e iniziatore dell'intervento della protesi d'anca.

L'acido ialuronico

L'acido ialuronico (HA) fu causalmente scoperto nel 1934 dal biochimico tedesco Karl Meyer, professore associato alla Columbia University, e dal suo collega John Palmer isolando una molecola dall'umor vitreo degli occhi dei bovini che chiamarono ialuronico dal greco *hyalos* cioè vitreo.

Sempre Karl Meyer e coll. nel 1936 isolarono la parte attiva dal fluido sinoviale di alcuni pazienti colpiti da artrite reumatoide.

Chimicamente l'acido ialuronico è un glicosamminoglicano non solforato che presenta una elevata solubilità in acqua. Grazie a questa sua proprietà, lo ialuronato è in grado di complessarsi con moltissime molecole di acqua raggiungendo un elevato grado di idratazione, per questo è in grado di mantenere l'idratazione, la turgidità, la plasticità e la viscosità, poiché si dispone nello spazio in una forma aggregata incamerando un grande numero di molecole di acqua.

Può agire come sostanza cementante, come molecola anti-urto; è inoltre lubrificante, nel liquido sinoviale. Lo troviamo nella pelle, nei tendini, nelle cartilagini, negli occhi, nel connettivo, nel cordone ombelicale e nell'aorta. Si è notata una diminuzione dell'acido ialuronico nel nostro organismo con l'avanzare dell'età. Più che a Karl Meyer, lo scopritore dell'acido ialuronico, l'intuizione della potenzialità di questa magica molecola e la sua commercializzazione è stata opera portata avanti per tutta la sua vita professionale da Endre Alexander Balazs (1920-2015). Endre Alexander Balazs nato a Budapest, laureatosi in Medicina nel 1942, ricercatore dopo il 1947 presso il *Karolinska Institute* di Stoccolma, si trasferì poi negli Stati Uniti. È stato direttore della ricerca oftalmica presso il *Columbia-Presbyterian Medical Center* dal 1975 al 1982 e arruolato nella *New Jersey Inventors Hall of Fame* nel 2012. Come curiosità, nel 1942 a Balazs, durante la seconda guerra mondiale, venne un'idea geniale che ebbe successo: sostituire l'albume dell'uovo con acido ialuronico per rispondere alle domande pressanti dei fornai che in quel periodo non trovavano più uova per i loro prodotti di pasticceria.

Altro successo in campo veterinario avvenne nel 1976 durante la XXI Olimpiade a Montreal che grazie ad una infiltrazione di Healon (acido ialuronico) intrarticolare al cavallo Rivage che, era zoppicante con scarse possibilità di successo, vinse dando l'oro alla Francia nel concorso ippico. Healon era

prodotto dalla ditta svedese Pharmacia su licenza della Biotrics americana facente parte di Endre Balazs. Questo prodotto non solo rimarrà in campo veterinario bensì diverrà un prodotto farmaceutico umano che con successo verrà usato nelle infiltrazioni intrarticolari per il ginocchio, per la spalla, per l'anca sia a scopo antalgico che per migliorare le funzioni motorie procrastinando così gli interventi di protesi.

Sempre l'acido ialuronico è stato introdotto in ambito oculistico per l'impianto di lenti intraoculari. Infine in campo dermatologico ed estetico come filler accanto al collagene. In Medicina i *filler* (da *to fill*, riempire) sono materiali che vengono iniettati nel derma o nel tessuto sottocutaneo allo scopo di riempire una depressione o di aumentare il volume. La produzione di acido ialuronico non avviene più da parti di organismi viventi come l'umor vitreo, trachea bovina, creste di galli, ma da fermentazione batterica. Il merito di Balazs, oltre che aprire all'acido ialuronico un enorme campo di applicazioni mediche, è anche quello di aver studiato la natura della matrice extracellulare dove lo stesso acido ialuronico riveste una notevole importanza.

La storia dei biomateriali

La storia dei biomateriali si può riassumere in tre tappe fondamentali:

1. *biomateriali di prima generazione*: il requisito fondamentale per il materiale è di essere bioinerte, ovvero biocompatibile, l'obiettivo è ottenere una combinazione adeguata di proprietà fisiche uguali a quelle del tessuto sostituito, con una tossicità minima;
2. *biomateriali di seconda generazione*: si richiede al materiale di essere bioattivo, ovvero di provocare azioni e reazioni controllate nell'ambiente fisiologico, o riassorbibile, cioè degradarsi chimicamente e riassorbirsi in maniera controllata in modo di essere sostituito dal tessuto che lo ospita (pioniere nel 1968 Larry Hench);

3. *biomateriali di terza generazione*: il materiale deve essere sia bioattivo che riassorbibile e biodegradabile.

La scoperta dei biomateriali o composti è iniziata fra la fine dell'800 e la prima metà del '900 da parte principalmente di chimici.

I biomateriali si possono classificare in base alla natura chimica del materiale stesso in:

- metallici,
- polimerici,
- ceramici,
- composti.

Per esempio il titanio, la ceramica, l'idrogel, le plastiche e collagene sono alcuni dei tanti biomateriali che fanno parte della nostra quotidianità. Infatti in campo oculistico con le lenti intraoculari milioni di persone sono state operate di cataratta, in campo ortopedico sono frequenti le protesi d'anca e di ginocchio, in odontoiatria con l'implantologia dentale e infine vi è stata un'ampia applicazione di stent in angioplastica.

Dopo aver letto il libro di Devis Bellucci *"Materiali per la vita- Le incredibili storie dei biomateriali che riparano il nostro corpo"*, Ed. Bollati Boringhieri, che consiglio caldamente

di leggere, mi sono entusiasmato del suo contenuto, e ho cercato di ripercorrere le storie, le intuizioni, la costanza, il coraggio sia nei risultati positivi, che negativi, che li accompagnava durante le loro ricerche che spesso venivano ampiamente criticate dal mondo medico e accademico.

La storia dei biomateriali ci ha dimostrato che solo una collaborazione multidisciplinare tra medici, chimici, ingegneri, fisici e biologi può produrre, come nel passato, oggi ancora di più risultati eccezionali per la salute e il benessere umano.

Terminerei con le considerazioni finali di Devis Bellucci: *"la scienza dei biomateriali cerca di corroborare un nostro profondo desiderio: scrollarci di dosso il tempo, appianare le imperfezioni, abbattere se non la mortalità della natura umana, almeno i segni del suo impietoso avvizzire"*.

Prof. Roberto Russo, già Professore Associato di Ginecologia e Ostetricia, "Sapienza" Università di Roma

Per la corrispondenza: r-russo@libero.it

Norme da rispettare per la pubblicazione delle Relazioni sugli "Atti della Accademia Lancisiana".

Gli "Atti" costituiscono il documento dell'attività scientifica dell'Accademia Lancisiana. Al tempo stesso sono un titolo di prestigio tale da promuovere riconoscimenti morali e contributi economici, indispensabili per la vita dell'Accademia, da parte degli Enti. È quindi impegno di tutti gli Accademici e i Soci che gli "Atti" riportino sempre il resoconto completo dell'attività scientifica svolta.

L'Accademia Lancisiana pubblica sugli "Atti" i testi delle relazioni dei Simposi, Conferenze e Comunicazioni tenute nel corso di ogni anno accademico. A norma dello Statuto dell'Accademia (Regolamento per la pubblicazione degli Atti, art. 5) **«Chiunque svolga una relazione, una conferenza, una comunicazione è tenuto a pubblicarne il testo negli "Atti"».**

I testi dovranno essere inediti, non consegnati contemporaneamente ad altre riviste scientifiche, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia etica della ricerca.

La responsabilità dell'osservanza di quanto sopra e quella del contenuto scientifico è esclusivamente degli Autori.

Testi. I lavori redatti in formato elettronico (Word) dovranno pervenire alla Segreteria dell'Accademia Lancisiana (e-mail: lancisi@aruba.it) **entro il giorno della Seduta** e dovranno riportare: titolo, Autore/i, Istituzione presso cui il lavoro è stato svolto, indirizzo e-mail dell'Autore che si impegna a tenere la corrispondenza con la Rivista.

I Moderatori dei Simposi dovranno impegnarsi a garantire la consegna dei testi da parte dei singoli Relatori inderogabilmente entro il termine sopra indicato, nonché il rispetto delle presenti norme redazionali.

La redazione si riserva il diritto di apportare al testo eventuali necessarie modifiche nel rispetto delle norme redazionali.

I testi dovranno essere accompagnati dalla firma da parte dei singoli Autori della "Dichiarazione di responsabilità/Autorizzazione a pubblicare" allegata alle presenti norme, da consegnare tassativamente prima della Seduta.

Tale "liberatoria" esime la Rivista da eventuale correzione di bozze da parte dell'Autore.

Abbreviazioni e simboli. Eccetto che per quelle standard (unità di misura, simboli chimici,

matematici, statistici ecc.), l'uso delle abbreviazioni deve essere evitato. I termini ricorrenti nel testo possono essere abbreviati riportandoli una prima volta per intero e facendoli seguire dall'abbreviazione.

Bibliografia. Le voci bibliografiche devono essere numerate in ordine di citazione e riportate nel testo con *numero ad esponente senza parentesi*. Per gli acronimi delle riviste si faccia riferimento all'Index Medicus, indicandone, invece, il nome per intero ove non siano tra quelle citate. In caso di *bibliografia essenziale* seguire rigorosamente l'ordine alfabetico delle citazioni, senza alcuna numerazione.

Si usi lo stile più sotto esemplificato:

Citazioni da riviste: 1) Articoli standard (elencare tutti gli Autori quando siano sei o meno; se sono sette o più elencare solo i primi tre ed aggiungere et al.):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

2) Autore non riportato: Coffee drinking and cancer of the pancreas [editoriale]. *BMJ* 1981; 283: 628.

Citazioni da libri ed altre monografie: 1) Capitoli di libri: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganism. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanism of disease*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72.

2) Atti di congressi: Harley NH. Comparing random daughter dosimetric and risk models. In: Gammage RB, Kaye SV, eds. *Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium, 1984* Ocl 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis, 1985; 69-78.

Tabelle e figure. Le tabelle devono avere un breve titolo. Tabelle e figure non devono essere inserite nel testo di Word, ma allegate a parte come file grafici con le relative didascalie.

Per quanto non espressamente specificato nelle presenti norme si rimanda alle indicazioni fornite da *New England Journal Medicine* alla pagina <https://www.nejm.org/author-center/new-manuscripts>

